

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 総括研究報告書

自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、
診療ガイドライン確立に関する研究

研究代表者：西小森隆太 久留米大学・医学部・准教授

研究要旨

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。本研究班の目的は、自己炎症性疾患の診療体制を確立させ、患者登録システムを発展させるとともに、新規自己炎症性疾患の診療ガイドライン/フローチャートを作成し、質の高い医療の国民に提供することである。

H26-28年度“自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究”班の事業により、1)自己炎症性疾患診療体制整備、2)患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン作成、4)重症度分類作成、を行った。この期間内において抗IL-1製剤などの新規治療法が保険承認され、今後その長期的な有効性と安全性の再評価が必要となっている。また自己炎症性疾患の新規責任遺伝子としてマクロファージ活性化症候群を反復するNLRC4異常症、若年性多発血管炎を発症するADA2欠損症、Behçet病様症状を呈するA20ハプロ不全症、ユビキチン化異常による炎症を呈するLUBAC関連異常症などが同定された。本邦でもその罹患患者が確認され、既存治療に抵抗性で標準的な治療法が確立しておらず生活の質は著しく低下している。さらに自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本研究では前研究班で構築した体制を活用して、残存する問題点に対応すべく、診療体制・患者登録システムを発展させ、新規疾患を含めた診療ガイドライン・重症度分類の作成・改訂を行う。研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。また自己炎症性疾患WEBサイトを更新し、新規疾患を含めて最新知見の啓発を行う。さらに新規疾患を含めて患者登録を発展させ、集積したエビデンスを反映させ、診療ガイドライン・重症度分類の新規作成・改訂を行う。

令和元年度においては、遺伝子検査体制・地域診療体制をより充実させることができた。遺伝子検査体制においては、日本免疫不全・自己炎症学会と連携し専門グループにより遺伝子変異の結果解釈を記載する体制を構築した。また同学会ホームページ内において症例相談サイトを立ち上げ、多くの症例相談に対する助言を行った。遺伝子解析においては、各疾患の遺伝子解析パネルの改訂を行った。遺伝子解析の精度管理では難波班と連携、遺伝子変異情報の蓄積は小崎班と連携をおこなった。2019年3月に行われた国際自己炎症性疾患学会の遺伝子診断ガイドライン作成委員会に参加、同委員会で作成したガイドラインを、本邦の実情にあわせて改訂するため委員会を立ち上げ、検討を開始した。患者登録においては難病プラットフォームと連携し、現在稼働準備中である。難病プラットフォームへの登録項目は決定し、東京医科歯科大学における中央倫理審査が終了した。現在、それぞれの施設あるいは中央委託による倫理審査が進んでいる。診療フローチャートの作成においては、STING異常症、SLC29A3異常症とCOPA異常症、インターロイキン受容体拮抗分子欠損症、WDR1欠損症、TRNT1欠損症、Majeed症候群、フォスフォリパーゼC2関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムについて作成した。2020年2月の班会議で討議を行い、現在、関連学会や承認依頼を行うべく準備中である。

研究分担者	平家俊男	京都大学・医学研究科・名誉教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・医学研究科・准教授
研究分担者	高田英俊	国立大学法人筑波大学・医学医療系・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究分担者	大西秀典	岐阜大学・医学部附属病院新生児集中治療部・准教授
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	神戸直智	関西医科大学・医学部・准教授
研究分担者	金澤伸雄	和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究分担者	重村倫成	信州大学・医学部附属病院・講師
研究分担者	谷内江昭宏	金沢大学・附属病院・特任教授
研究分担者	森尾友宏	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・診療部長
研究分担者	武井修治	国立大学法人鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
研究分担者	右田清志	公立大学法人福島県立医科大学・医学部・主任教授
研究分担者	宮前多佳子	東京女子医科大学・膠原病リウマチ痛風センター・講師
研究分担者	金兼弘和	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 小児地域成育医療学講座・寄付講座教授
研究分担者	野々山恵章	防衛医科大学校・小児科学講座・教授
研究分担者	今井耕輔	国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・ 寄附講座准教授
研究分担者	山田雅文	北海道大学・医学研究院・准教授
研究分担者	笹原洋二	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究分担者	土居岳彦	国立大学法人広島大学・病院・助教
研究分担者	盛一亨徳	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・ 研究所小児慢性特定疾病情報室・室長
研究分担者	小原収	公益財団法人かずさ DNA 研究所・ゲノム事業推進部・副所長兼部長
研究分担者	石村匡崇	九州大学・小児科・助教
研究分担者	井澤和司	京都大学・医学研究科・助教
研究協力者	川上純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究協力者	日衛嶋栄太郎	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	田中孝之	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	粟屋智就	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	阿部純也	北野病院・小児科・副部長
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部板橋病院・助教
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・小児科・助教
研究協力者	熊木恵里	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	小野慎太郎	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	岡本圭祐	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	植木将弘	北海道大学・医学研究院・医員
研究協力者	向井知之	川崎医科大学・医学部・准教授
研究協力者	杉浦一充	藤田医科大学・医学部・教授
研究協力者	川邊紀章	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授
研究協力者	園田素史	九州大学・小児科・大学院生

A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。H26-28年度“自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究”班の事業により、1)自己炎症性疾患診療体制整備、2)患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン作成、4)重症度分類作成、を行った。この期間内において抗IL-1療法などの新規治療法が保険承認され、今後その長期的な有効性と安全性の再評価が必要となっている。また自己炎症性疾患の新規責任遺伝子としてマクロファージ活性化症候群を反復するNLRC4異常症、若年性多発血管炎を発症するADA2欠損症、Behçet病様症状を呈するA20ハプロ不全症、ユビキチン化異常による炎症を呈するLUBAC関連異常症などが同定された。本邦でもその罹患患者が確認され、既存治療に抵抗性で標準的な治療法が確立しておらず生活の質は著しく低下している。さらに自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本研究では前研究班で構築した体制を活用して、残存する問題点に対応すべく、診療体制・患者登録システムを発展させ、新規疾患を含めた診療ガイドライン・重症度分類の作成・改訂を行う。研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。また自己炎症性疾患WEBサイトを更新し、新規疾患を含めて最新知

見の啓蒙を行う。さらに新規疾患を含めて患者登録を発展させ、集積したエビデンスを反映させ、診療ガイドライン・重症度分類の新規作成・改訂を行う。

本研究の特色・独創的な点として、研究分担者・協力者に、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科医・内科医・皮膚科医等と疫学統計の専門家が加わっている。これにより地域に根ざした小児から成人まで対応する診療体制とエビデンスに基づいた診療ガイドライン/フローチャート・重症度分類の作成が可能である。また患者情報・検体の入手を通じて、他の探索的研究・創薬研究を支援し、自己炎症性疾患の診療のみならず、自然科学の発展に寄与する。このような包括的研究は国内・国外を通して存在せず、国民に対する質の高い医療の提供が期待できる。

B. 研究方法

本研究では1)自己炎症性疾患の診療体制改善、2)新規・既知疾患を含めた患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン/フローチャートの新規作成・改定、を行う。

1) 自己炎症性疾患の診療体制改善

現在、クリオピリン関連周期熱症候群、高IgD症候群、PAPA症候群の遺伝子検査が保険収載されているが、クリオピリン関連周期熱症候群に高頻度にみられる体細胞モザイクの検出や、十分な鑑別診断のための遺伝子検査が必要である。そのため、かずさ遺伝子検査室と連携して遺伝子検査体制を確立させる。地域での保険診療検査を可能とするために、本研究班

ならびに日本免疫不全・自己炎症学会と
かずさ遺伝子検査室との連携を強化し、
保険診療による検査体制を支援する。
また保険適応外の疾患についても同様に
連携を強めることで、新規疾患を含めた
遺伝子診断体制を整備する。

2) 患者登録システム

日本医療研究開発機構(AMED)の難病ブ
ラットフォームにおいて患者レジストリ
を構築する。日本免疫不全・自己炎症学会
と連携して、自己炎症性疾患ならびに原発
性免疫不全症、早期発症型炎症性腸疾患を
統合した患者レジストリとする。そのため
の倫理申請、登録項目の決定を行う。また、
患者調査をBlau症候群、クリオピリン関連
周期熱症候群、CRMOについて患者調査を行
う。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

診療フローチャート未作成の疾患を先行
し、その作成に着手する。疾患専門家を中
心に文献・患者登録からのエビデンスを集
積し、フローチャート原案を作成する。診
療ガイドライン作成に十分なエビデンス
があるかを判断し、対象とすべき疾患につ
いてガイドライン作成グループ結成に着
手する。作成済みの診療ガイドライン/フ
ローチャーについては改訂に向けて文献
や患者登録情報からのエビデンスの集積
を行う。

(倫理面への配慮)

1) 患児及びその家族の遺伝子解析の取扱
に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研
究に関する倫理指針”及び文部科学省研
究振興局長通知に定める細則に沿い、提
供者その家族血縁者その他の関係者の人
権及び利益の保護について十分配慮しな
がら研究する。

2) 本研究は生体試料の採取をともなう研
究であり、また患者登録において患者臨
床情報等を扱う。よって個人情報保護を
厳密に扱う必要があり、“人を対象とする
医学系研究に関する倫理指針”を遵守し
研究計画を遂行する。

C. 研究結果

1) 自己炎症性疾患の診療体制改善

自己炎症性疾患において重要な位置を
占める遺伝子検査体制を確立させ、研究
班施設のみならず、より多くの一般病院
においても、保険診療による遺伝子検査
が行えるようになった。

日本免疫不全・自己炎症学会と連携し
て、各病院から保険で行った遺伝子解析
の結果報告書において、専門グループ
(PIDJ 委員)による遺伝子変異の結果解
釈を記載する体制を構築した。

前年度に引き続き、日本免疫不全・自己
炎症学会と連携して、ホームページにお
いて、医師からの患者相談窓口を開設し
ている。多くの医師からの相談に対して
PIDJ 委員が中心となって診療のアドバ
イスを行い、遺伝子変異の解釈に関する質
問に対しても回答を行っている。また専
門医の診療が望ましい際には、分担施設
を中心に最適な医療機関の紹介を行った。
遺伝子解析の精度管理では難波班と連携、
遺伝子変異情報の蓄積は小崎班と連携を
おこなった。2019年3月に行われた国際
自己炎症性疾患学会の遺伝子診断ガイ
ドライン作成委員会に参加、同委員会で
作成したガイドラインを、本邦の実情にあ
わせて改訂するため委員会を立ち上げ、
検討を開始した。これによって広く自己

炎症性疾患の相談を受け付け、適切な助言を行い医療水準の向上に貢献した。

2) 患者登録システム

難病プラットフォーム事業が開始となった。安全性が高く、長期フォローも可能であるため、本研究班の患者登録も難病プラットフォームへの移行を目指している。これまでの患者登録データも生かすため、患者からの再同意を所得予定である。本登録は日本免疫不全・自己炎症学会とも連携している。難病プラットフォームを用いた患者登録の研究実施計画書が完成し、東京医科歯科大学における中央倫理審査が完了した(研究課題名:原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の遺伝子解析と患者レジストリの構築)。それぞれの施設あるいは中央委託による倫理審査が進んでいる。登録項目も決定した。

患者調査においては、Blau 症候群の約 50 人のデータがまとめられ現在論文投稿中である。クリオピリン関連周期熱症候群についても調査が進行中である。CRMO の調査については、倫理申請が終わり調査開始予定となっている。

3) 診療ガイドライン/フローチャート

STING 異常症、SLC29A3 異常症と COPA 異常症、インターロイキン 受容体拮抗分子欠損症、WDR1 欠損症、TRNT1 欠損症、Majeed 症候群、フォスホリパーゼ C 2 関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムの診療フローチャート案を作成した(添付)。また、FMF 改訂案を作成した(添付)。令和 2 年 2 月の班会議で確認が行われ、現在、関連学会における承認依頼準備中である。その後に WEB に公開予定である。

また、WEB の自己炎症性サイトにおいて疾患説明、診療体制の紹介、頻度が高い質問への Q&A を掲載することができた。これにより疾患の啓発が進むとともに、最新の情報を患者に届けることができる。

D. 考察

自己炎症性疾患において重要な位置を占める遺伝子検査体制を確立させ、研究班施設のみならず、多くの病院において運用を行うことができた。また診療支援体制を整えることができた。患者レジストリにおいては、難病プラットフォームとの連携を継続して行うことができた。また、複数の新規自己炎症性疾患に対しては診療フローチャートの作成を行うことができた。

E : 結論

1)自己炎症性疾患の診療体制改善、2)新規・既知疾患を含めた患者登録システムの推進、3)診療ガイドライン/フローチャートに関して、令和元年度もほぼ予定通りに行われた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiba T, Tanaka T, Ida H, Watanabe M, Nakaseko H, Osawa M, Shibata H, Izawa K, Yasumi T, Kawasaki Y, Saito MK, Takita J, Heike T, Nishikomori R. Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages. J Allergy Clin

- Immunol. 2019;144(5):1438-41 e12.
2. Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T. Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(3):416-29.
 3. Nishikomori R, Izawa K, Kambe N, Ohara O, Yasumi T. Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases. *Int Immunol.* 2019;31(10):649-55.
 4. Masui S, Yonezawa A, Izawa K, Hayakari M, Asakura K, Taniguchi R, Isa M, Shibata H, Yasumi T, Nishikomori R, Takita J, Matsubara K. Plasma infliximab monitoring contributes to optimize Takayasu arteritis treatment: a case report. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:9.
 5. Nakamichi S, Origuchi T, Fukui S, Yoda A, Matsubara H, Nagaura Y, Nishikomori R, Abe K, Migita K, Sakamoto N, Kawakami A, Ozono Y, Maeda T. A Rare Case of Cryopyrin-associated Periodic Syndrome in an Elderly Woman with NLRP3 and MEFV Mutations. *Intern Med.* 2019;58(7):1017-22.
 6. Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest.* 2019;129(2):583-97.
 7. Nakaseko H, Iwata N, Izawa K, Shibata H, Yasuoka R, Kohagura T, Abe N, Kawabe S, Nishikomori R. Expanding clinical spectrum of autosomal dominant pyrin-associated autoinflammatory disorder caused by the heterozygous MEFV p.Thr577Asn variant. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):182-4.
 8. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H, Kaneko U, Ohshima Y, Okamoto N, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Kawai T, Yasumi T, Heike T. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):181-7.
 9. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsui K, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Nonoyama S, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase delta syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):266-75.
 10. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 2019:1-5.
 11. Fujita Y, Furukawa H, Asano T, Sato S, Yashiro Furuya M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Koga T, Shimizu T, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Kawakami A, Migita K. HLA-DQB1 DPB1 alleles in Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.*

- 2019;29(5):843-7.
12. Yasuda R, Mizuochi T, Kitamura M, Migita K, Yamashita Y. Canakinumab eliminates resistant familial Mediterranean fever in a Japanese girl. *Pediatr Int.* 2019;61(11):1173-4.
 13. Iida Y, Wakiguchi H, Okazaki F, Nakamura T, Yasudo H, Kubo M, Sugahara K, Yamashita H, Suehiro Y, Okayama N, Hashimoto K, Iwamoto N, Kawakami A, Aoki Y, Takada H, Ohga S, Hasegawa S. Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene. *Clin Rheumatol.* 38(3):943-8, 2019
 14. Nakashima Y, Nanishi E, Yamamura K, Uike K, Terashi E, Hirata Y, Nagata H, Morihana E, Tanaka T, Honjo S, Takada H, Ohga S. Procalcitonin levels predicting the infliximab response of immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Cytokine.* 114:26-31, 2019
 15. Ogawa B, Aoki M, Ohnishi H, Ohashi T, Hayashi H, Kuze B, Ito Y. The Long-Term Efficacy of Cochlear Implantation for Hearing Loss in Muckle-Wells Syndrome. *J Int Adv Otol.* 15(3):454-8, 2019
 16. Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukao T, Shirakawa M, Ohnishi H, Tochio H. An innate interaction between IL-18 and the propeptide that inactivates its precursor form. *Sci Rep.* 9(1):6160, 2019
 17. Kambe N, Nguyen CTH. CCL2 serves as a downstream effector of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha signalling in Schnitzler syndrome. *Br J Dermatol.* 180(4):706-7, 2019
 18. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen.* 39:11, 2019
 19. Kunimoto K, Honda-Ozaki F, Saito MK, Furukawa F, Kanazawa N. Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome. *J Dermatol.* 46(10):e365-e7, 2019
 20. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tomiita M, Nakagishi Y, Nishimura K, Hara R, Mizuta M, Yasumi T, Yamaide F, Wakiguchi H, Kobayashi M, Mori M. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol Online J.* 17(1):15, 2019
 21. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, Fujii H, Takizawa M, Soga T, Matoba H, Masumoto J, Fukushima K, Migita K, Ojima T, Umeda Y, Agematsu K. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis.* 22(8):1489-97, 2019
 22. Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, Irabu H, Takakuwa M, Inoue N, Mizuta M, Ikawa Y, Fujita S, Yachie A. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine.* 119:52-6, 2019
 23. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, Nakagishi Y, Yachie A. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine.* 119:182-7, 2019
 24. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Serum Leucine-Rich alpha2-Glycoprotein as a Biomarker for Monitoring Disease Activity in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol Res.*

2019:3140204, 2019

25. Shimizu M, Kizawa T, Kato R, Suzuki T, Yachie A. Macrophage activation syndrome in neonates born to mothers with adult-onset Still's disease: Perinatal effect of maternal IL-18. *Clin Immunol.* 207:36-9, 2019
26. Takakura M, Shimizu M, Irabu H, Sakumura N, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 208:108252, 2019
27. Usami M, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Irabu H, Sakumura N, Nakagishi Y, Yachie A. Extensive serum biomarker analysis in patients with macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 208:108255, 2019
28. Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M. Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome. *Clin Immunol.* 203:9-13, 2019
29. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int J Hematol.* 109(4):382-9, 2019
30. Okumura T, Horie Y, Lai CY, Lin HT, Shoda H, Natsumoto B, Fujio K, Kumaki E, Okano T, Ono S, Tanita K, Morio T, Kanegane H, Hasegawa H, Mizoguchi F, Kawahata K, Kohsaka H, Moritake H, Nunoi H, Waki H, Tamaru SI, Sasako T, Yamauchi T, Kadowaki T, Tanaka H, Kitanaka S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Otsu M. Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34(+) cells using the auto-erasable Sendai virus vector. *Stem Cell Res Ther.* 10(1):185, 2019
31. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S, Ministry of Health L, Welfare Working Group for "Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-Bearing A. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol.* 1-10, 2019
32. Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Kubota T, Nonaka Y, Takezaki T, Kawano Y. S100A12 and vascular endothelial growth factor can differentiate Blau syndrome and familial Mediterranean fever from systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 38(3):835-40, 2019
33. Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, Ohara A, Fukushima K, Sotomatsu M, Nomura K, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Nakazawa Y. Factors predicting the recurrence of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children after treatment using the HLH-2004 protocol. *Int J Hematol.* 109(5):612-7, 2019
34. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, Yasumi T, Kanegane H, Ohga S, Morimoto A, Hashii Y, Imaizumi M, Okamoto Y, Saito AM, Horibe K, Ishii E, Group HLCMOTJCSC. Outcomes in children with hemophagocytic

- lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol.* 109(2):206-13, 2019
35. Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N. Intravenous immunoglobulin (IVIg) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32(18):3092-6, 2019
36. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T, Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell T. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 54(8):1227-36, 2019
37. Tozawa Y, Abdrabou S, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M. A deep intronic mutation of c.1166-285T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). *Clin Immunol.* 208:108256, 2019
38. Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Kamimura T, Onizuka M, Kato K, Kobayashi H, Sasahara Y, Sawa M, Sawada A, Hasegawa D, Masuko M, Miyamoto T, Okamoto S. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019
39. Fujiki R, Ikeda M, Ohara O. Short DNA Probes Developed for Sample Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. *J Mol Diagn.* 21(6):1079-94, 2019
40. Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Honda K, Ohara O. Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis. *Int J Mol Sci.* 20(23)2019
41. Yamaguchi I, Watanabe T, Ohara O, Hasegawa Y. PCR-free whole exome sequencing: Cost-effective and efficient in detecting rare mutations. *PLoS One.* 14(9):e0222562, 2019
42. Rodriguez R, Fournier B, Cordeiro DJ, Winter S, Izawa K, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Fraitag S, Kracker S, Watts TH, Picard C, Bruneau J, Callebaut I, Fischer A, Neven B, Latour S. Concomitant PIK3CD and TNFRSF9 deficiencies cause chronic active Epstein-Barr virus infection of T cells. *J Exp Med.* 216(12):2800-18, 2019
43. 井澤 和司, 西小森 隆太. 【自己炎症疾患の臨床と最新の知見】自己炎症疾患の病態と遺伝子解析. *リウマチ科.* 61(5):430-4, 2019
44. 井澤 和司, 西小森 隆太. 【自己炎症性疾患における最近の展開】自己炎症性疾患の診療ガイドライン. *分子リウマチ治療.* 12(1):4-6, 2019
45. 西小森 隆太. 【小児リウマチ性疾患の Transition-小児リウマチ医が内科/整形リウマチ医に繋がりたいこと】自己炎症性疾患の現状と今後に向けた提案. *分子リウマチ治療.* 12(3):135-7, 2019
46. 西小森 隆太. 【小児リウマチ性疾患の診療～これまでのエビデンスに基づく最新の知見～】自己炎症性疾患 CAPS、家族性地中海熱、TRAPS、高 IgD 症候群. *Pharma Medica.* 37(7):57-61, 2019
47. 西小森 隆太. 【指定難病ペディア

2019】個別の指定難病 免疫系 遺伝性自己炎症疾患[指定難病 325]. 日本医師会雑誌. 148(特別 1):S181, 2019

2. 学会発表

1. Hiroshi Nihira, Kazushi Izawa, Takahiro Yasumi, Moeko Ito, Sachiko Iwaki-Egawa, Yoji Sasahara, Hirokazu Kanegane, Tadateru Yasu, Tomohiro Kubota, Syuji Takei, Dai Keino, Etsuro Nanishi, Hidetoshi Takada, Shoichi Ohga, Syunsuke Kajikawa, Makio Takahashi, Naoko Nakano, Osamu Ohara, Toshio Heike, Junko Takita, Ryuta Nishikomori. Multi-omics analysis of ADA2 deficiency in Japanese cohort. ISSAID2019 2019.3.31-4.3

2. Hidenori Ohnishi, Tomnori Kadowaki, Norio Kawamoto, Tomohiro Hori, Kenichi Nishimura, Chie Kobayashi, Tomonari Shigemura, Shohei Ogata, Yuzaburo Inoue, Tomoki Kawai, Eitaro Hiejima, Kazushi Izawa, Tadashi Matsubayashi, Kazuaki Matsumoto, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Ryuta Nishikomori, Shuichi Ito, Toshio Heike, Osamu Ohara, Tomohiro Morio, Hirokazu Kanegane, Toshiyuki Fukao. The clinical and immunological profiles of haploinsufficiency of A20 in Japan. ISSAID2019 2019.3.31-4.3

3. Nobuo Kanazawa, Hiroaki Ida, Noriko Kinjo, Tomoaki Ishikawa, Ryuta Nishikomori. Diagnostic criteria for proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAASS) including Nakajo-Nishimura syndrome, JMP syndrome and CANDLE syndrome ISSAID2019 2019.3.31-4.3

4. Takeshi Shiba, Takayuki Tanaka, Hiroaki Ida, Misa Watanabe, Haruna Nakaseko, Mitsujiro Osawa, Hirofumi Shibata, Kazushi Izawa, Takahiro Yasumi, Yuri Kawasaki, Megumu K. Saito, Junko Takita, Toshio Heike, Ryuta Nishikomori. Differential activation of the pyrin inflammasome in monocytes and macrophages

predicts the pathological significance of MEFV variants in familial Mediterranean fever (FMF) patients. ISSAID2019 2019.3.31-4.3

5. Hidenori Ohnishi, Shinsuke Kataoka, Hideki Muramatsu, Emi Kadoi, Nobuo Kanazawa, Satoshi Okada, Yoshitaka Honda, Kazushi Izawa, Ryuta Nishikomori, Takeshi Taketani, Jun Hamazaki, Shigeo Murata, Yoshiyuki Takahashi, Toshiyuki Fukao. A case of novel identified proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency syndrome caused by PSMB9 mutation. 2019.3.31-4.3

6. 西小森隆太. リウマチ学領域の難病研究の最新情報 厚労省研究班自己炎症性疾患での取り組み. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019.4.15-17(京都)

7. 田中孝之, 芝 剛, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 八角高裕. 自己炎症症候群 MEFV遺伝子の多様な塩基置換とFMF発症との関連をサイトカイン分泌の指標で評価する系の確立. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019.4.15-17(京都)

8. 本田吉孝, 八角高裕, 伊佐真彦, 仁平寛士, 芝 剛, 下寺佐栄子, 柴田洋史, 田中孝之, 井澤和司, 川崎ゆり, 齋藤潤, 小原 収, 西小森隆太, 平家俊男, 滝田順子. 遺伝子変異が同定できない免疫不全症例における、患者iPS細胞を用いた解析例の報告. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21(金沢)

9. 芝 剛, 田中孝之, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 八角高裕, 齋藤潤, 平家俊男, 滝田順子. MEFV遺伝子の多様なvariantsに対する疾患関連評価系の確立. 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21(金沢)

10. 松田智子, 神戸直智, Ly Thi My Nhung, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太, 金澤伸雄, 岡本祐之. 遺伝子解析によりNOD2変異を同定したブラウ症候群本邦例のまとめ.

第118回日本皮膚科学会総会 2019.6.6-9
(京都)

11. 西小森隆太. Precision medicineを
実践するために(分子標的薬をどのよう
に使いこなすか) Precision medicine
小児免疫アレルギー疾患での取
り組み. 第68回日本アレルギー学
会学術大会 2019.6.14-21 (東京)

12. 宮本尚幸, 本田吉孝, 井澤和司,
前田由可子, 西谷真彦, 仁平 寛,
柴田洋史, 田中孝之, 八角高裕,
滝田順子, 西小森隆太. 不明熱
診療における末梢血1型インター
フェロン応答遺伝子群の発現解
析の有用性. 第29回日本小児リ
ウマチ学会総会・学術集会 2019.
10.4-6 (札幌)

13. 田中孝之, 芝 剛, 西小森隆太,
柴田洋史, 井澤和司, 柳町昌克,
齋藤 潤, 中畑龍俊, 小原 収,
平家俊男, 滝田順子, 八角高裕.
多彩な自己炎症性疾患を紐解く
インフラマソームを介した自己
炎症性疾患の診断・治療に
iPS細胞がどのように役立つ
か? 第29回日本小児リウマチ
学会総会・学術集会 2019.10.4-
6 (札幌市)

14. 中島大輔, 川島祐介, 柴田洋史,
八角高裕, 伊佐真彦, 井澤和司,
西小森隆太, 平家俊男, 小原 収.
膜タンパク質に着目した乾燥
ろ紙血プロテオーム解析法の
開発. 第69回日本電気泳動学
会シンポジウム 2019.10.25
(栃木)

H: 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし