

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 分担研究報告書

### 自己炎症性疾患とその類縁疾患の診療体制改善に関する研究

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

## 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。本分担研究の目的は、自己炎症性疾患の診療体制を確立させ、質の高い医療の国民に提供することである。

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。

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。

本分担研究では前研究班で構築した体制を活用して、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。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。

令和元年度においては、遺伝子検査体制・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、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かずさ遺伝子検査室の報告書に記載する体制を構築した。遺伝子解析において、各疾患の遺伝子解析パネルの改訂を行った。日本免疫不全・自己炎症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い、本邦における自己炎症性疾患の診療体制の向上に貢献することができた。

新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、共通研究計画書の申請を行い、東京医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)。本研究班代表・分担施設において倫理審査、あるいは中央委託による倫理審査が進められている。

## A. 研究目的

自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家による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。

本分担研究では前研究班で構築した体制を活用して、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。

## B. 研究方法

分担研究者施設として前研究班から新たに北海道大学、東北大学、広島大学を加えることにより全国の患者が居住地近辺における診療を可能とする。

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、十分な鑑別検査の必要性から一般検査施設では十分な解析ができない。かす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・自己炎症学会とかす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。遺伝子検査の結果解釈およびそれを踏まえた診療方針について疾患専門家と連携できる体制を整備する。

## (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まなう研究であり、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

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・自己炎症学会ならびにかすさ遺伝子検査室と連携して、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、同学会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。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。

新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、共通研究計画書の申請を行い、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)。本研究班代表・分担施設において倫理審査、あるいは中央委託による倫理審査が進められている。

## 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。保険適応外の遺伝子解析を行う体制をさらに進めていく必要がある。

## E. 結論

令和元年度もほぼ予定通りに研究が遂行できている。今後も、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、診療体制の整備を進めていく。

## F. 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. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 2019:1-5.

6. 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

7. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen.* 39:11, 2019

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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げたいこと】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

## 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 收，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 收．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）

## **G：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