

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 総合研究報告書

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。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。これらの問題を解決すべく、3 年間に於いて、以下の成果を得ることができた。

1) 自己炎症性疾患の診療体制改善

保険による遺伝子検査体制を確立し、実際の運用を行った。また、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。同時に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。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。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。

2) 患者登録システム

患者登録においては、難病プラットフォームとの連携を開始した。東京医科歯科大学における中央倫理審査が終了し、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。全国から集約した Blau 症候群の臨床症状や治療反応性を詳細に検討し、現在論文投稿中である。また、クリオピリン関連周期熱症候群においても同様の集積を行い、本邦において約 90 人の患者が確認され、現在患者情報を収集中である。

3) 診療ガイドライン/フローチャートの作成、改訂

多数の新規自己炎症性疾患に対して診療フローチャートの作成を行った。新規自己炎症性疾患：エカルディ・グティエール症候群、HOIL1 欠損症、HOIP 欠損症、OTULIN 異常症、NLRC4 異常症、ADA2 欠損症、A20 ハプロ不全性、STING 異常症、SLC29A3 異常症、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、ケルビズムについて作成した。令和 2 年 2 月の班会議で討議を行い、現在、関連学会に承認依頼を行うべく準備中である。WEB の自己炎症性疾患サイトに対し、疾患説明、診療体制の紹介、頻度が高い質問への Q&A を追加、改訂を行った。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た。

以上により、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・口腔外科医に疫学統計の専門家が連携し、国民に対してより質の高い医療を提供することに貢献した。

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	上松一永	国立大学法人信州大学・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	有賀正	北海道大学・医学研究院・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	小林正夫	国立大学法人広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・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	森臨太郎	国立成育医療研究センター・研究所政策科学研究部・部長
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WEBでの疾患情報サイトである自己炎症性疾患サイトを更新

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関わっている。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症候群に対して遺伝子検査の保険収載がなされているが、CAPSに高頻度に見られる体細胞モザイクの検出や、十分な鑑別検査の施行が必要である。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)の難病プ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構築に着手する。作成済みの診療ガイドライン/フローチャート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。同時に、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。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。

また、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い、遺伝子診断向上をはかった。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、同ガイドライン作成に貢献した。また、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とともに、各遺伝子検査の分析的妥当性・臨床的妥当性・臨床的有用性の観点から分析する委員会を立ち上げ、検討を開始した。

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を生かすため、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 人のデータがまとまり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

エカルディ・グティエール症候群、HO1L1 欠損症、HO1P 欠損症、OTULIN 異常症、NLRC4 異常症、ADA2 欠損症、A20 ハブ口不全性、STING 異常症、SLC29A3 異常症、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 C 2 関連抗体欠損免疫異常症、ケルビズムについて作成した(添付)。また、FMF 改訂案を作成した(添付)。現在、関連学会における承認依頼準備中である。その後 WEB に公開予定である。

また、WEB の自己炎症性疾患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。

国際的な遺伝子診断ガイドライン作成に貢献し、本邦の実情に即した日本版自己炎症性疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会を構築、検討を開始できた。

患者登録においては、難病プラットフォームとの連携を継続して行い、稀少疾患における前向きな観察研究、治験・病態研究等と連携できるレジストリの構築が可能となった。

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い、稀少疾患であるがゆえに見逃される事が無いよう、診療体制を整備できた。

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、国民に対してより質の高い医療を提供することに貢献した。

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 N, 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

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近の知見～】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. 自己炎症性疾患 病態と治療 PFSを中心に. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22 (福岡)

7. 西小森隆太. 知っておきたい稀少疾患 自己炎症性疾患 特に蕁麻疹様発疹をきたす疾患. 第34回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 2017.7.22-23 (滋賀)

8. 西小森隆太. 自己炎症性疾患アップデート 特に成人領域に注目して. 第42回北海道リウマチ研究会 2017.3.4 (北海道)

9. 大西秀典, 門脇朋範, 川本典生, 堀友博, 西村謙一, 小林千恵, 重村倫成, 緒方

- 昌平, 井上祐三朗, 河合朋樹, 日衛嶋栄太郎, 高木正稔, 今井耕輔, 西小森隆太, 伊藤秀一, 平家俊男, 小原 收, 森尾友宏, 深尾敏幸, 金兼弘和. 多施設共同研究によるA20ハプロ不全症の国内症例の病態解析. 第45回日本臨床免疫学会 2017.9.28-30(東京)
10. 八角高裕, 原 良紀, 金子詩子, DE BENEDETTI FABRIZIO, SPEZIALE ANTONIO, JUNGE GUIDO, 西小森隆太. 自己炎症症候群 周期性発熱症候群患者を対象としたカナキヌマブのランダム化プラセボ対照二重盲検多施設国際共同第III相臨床試験における日本人コルヒチン抵抗性家族性地中海熱患者での評価. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22(福岡)
11. 野澤 智, 西小森隆太, 金子詩子, DE BENEDETTI FABRIZIO, SPEZIALE ANTONIO, JUNGE GUIDO, 原 良紀. 自己炎症症候群 周期性発熱症候群患者を対象としたカナキヌマブのランダム化プラセボ対照二重盲検多施設国際共同第III相臨床試験における日本人TNF受容体関連周期性症候群患者での評価. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017.4.20-22(福岡)
12. 西小森隆太. 遺伝学を用いたリウマチ性疾患の最適化医療の確立 小児の自己炎症性疾患の遺伝学的分類と最適化医療の確立. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018.4.15-17(京都)
13. 西小森隆太. IL-1 World:IL-1 を抑制する意義のある疾患について 自己炎症性疾患 病態におけるIL-1 の重要性の検討. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018.10.26-28(東京)
14. 田中孝之, 西小森隆太, 井田弘明, 柴田洋史, 井澤和司, 河合朋樹, 八角高裕, 齋藤 潤, 平家俊男. 患者由来iPS細胞を用いた家族性地中海熱の病態解明. 第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22(福岡)
15. 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, 齋藤 潤, 平家俊男. 意義不明なMEFV遺伝子の変異/SNPが疾患発症に関連するかの評価系の検討. 第28回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2018.10.26-28(東京)
16. 日高由紀子, 山崎聡士, 藤本京子, 古賀琢真, 吉田直実, 中島宗敏, 海江田信二郎, 西小森隆太, 井田弘明. 自己炎症症候群 不明熱患者における自己炎症症候群11疾患遺伝子の網羅的解析. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018.4.15-17(京都)
17. 伊藤萌子, 久保江里奈, 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 渡辺泰裕, 江川祥子[岩城]. 乾燥ろ紙血を用いたアデノシンデアミナーゼ2の酵素活性測定. 日本薬学会 第139年会 2019.3.20-23(千葉)
18. 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)
19. 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)
20. 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 收, 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)
21. 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)

22. 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)

23.. 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)

24.. 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)

25.. 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)

26. 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