

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

自己炎症性疾患とその類縁疾患の 全国診療体制整備、重症度分類、 診療ガイドライン確立に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西小森 隆太

令和2年（2020年） 3月

目次

I. 総括研究報告

自己炎症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
西小森隆太

II. 分担研究報告

(1) 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

西小森隆太、平家俊男、八角高裕、高田英俊、伊藤秀一、大西秀典、井田弘明、神戸直智、金澤伸雄、重村倫成、谷内江昭宏、森尾友宏、河合利尚、武井修治、右田清志、宮前多佳子、金兼弘和、野々山恵章、今井耕輔、笹原洋二、土居岳彦、小原収、井澤和司、山田雅文、石村匡崇、盛一享徳、川上 純、田中孝之、仁平寛士、栗屋智就、阿部純也、葉山惟大、金城紀子、石川智朗、熊木恵里、小野慎太郎、岡本圭祐、植木将弘、本田吉孝、向井知之、杉浦一充、川邊紀章、園田素史、日衛嶋栄太郎

(2) 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に関する研究

西小森隆太、平家俊男、八角高裕、高田英俊、伊藤秀一、大西秀典、井田弘明、神戸直智、金澤伸雄、重村倫成、谷内江昭宏、森尾友宏、河合利尚、武井修治、右田清志、宮前多佳子、金兼弘和、野々山恵章、今井耕輔、笹原洋二、土居岳彦、小原収、井澤和司、山田雅文、石村匡崇、盛一 享徳、川上 純、田中孝之、仁平寛士、栗屋智就、阿部純也、葉山惟大、金城紀子、石川智朗、熊木恵里、小野慎太郎、岡本圭祐、植木将弘、本田吉孝、向井知之、杉浦一充、川邊紀章、園田素史、日衛嶋栄太郎

(資料) 診療フローチャート

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告

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 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。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	仁平寛土	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	栗屋智就	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

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

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 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を实践するために(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

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	栗屋智就	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 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）

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

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

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	日衛嶋米太郎	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、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することで、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。

本分担研究の研究分担者・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。

令和元年度においては、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。また、FMF 診療フローチャートの改訂案を作成した。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 WEB に公開予定である。

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。

本分担研究の研究分担者・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/フローチャートを作成し、質の高い医療の国民に提供することができる。

B. 研究方法

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

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いに際しては、“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

令和元年度においては、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。また、FMF 診療フローチャートの改訂案を作成した。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 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、最新の情報を医療者・患者に届けることができる。

D. 考察

遺伝子解析技術の進歩に伴い、今後も新規の自己炎症性疾患は増加すると考えられる。新規の自己炎症性疾患に対する診療フローチャートの作成も重要と考えられる。また各疾患の病態解明が進み、有効な治療法についての情報が得られた際には、適宜フローチャートの改訂を進めていく必要がある。

E. 結論

令和元年度においては、予定通り新規自己炎症性疾患の診療フローチャート案の作成、ならびに家族性地中海熱の診療フローチャート改訂案を作成することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

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. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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)

6. 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)

7. 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, 斎藤潤, 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)

8. 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)

9. 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)

10. 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)

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

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	144(5)	1438-41 e12	2019
Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda A, 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.	198(3)	416-29	2019
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.	31(10)	649-55	2019
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 Res Sci.	5	9	2019
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.	58(7)	1017-22	2019
Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihara 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.	129(2)	583-97	2019

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)	58(1)	182-4	2019
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.	29(1)	181-7	2019
Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki 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, Yabuuchi HH, Kanegane H, Kracke 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.	143(1)	266-75	2019
Miyamae T, Tani Y, Kishimoto T, Yamanaka H, Singh G.	Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).	Mod Rheumatol.		1-5	2019

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.	29(5)	843-7	2019
Yasuda R, Mizuochi T, Kitamura M, Migita K, Yamashita Y.	Canakinumab eliminates resistant familial Mediterranean fever in a Japanese girl.	Pediatr Int.	61(11)	1173-4	2019
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
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
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
Tsutsumi N, Yokota A, Kimura T, Kato Z, Fukumoto 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
Kambe N, Nguyen CT, H.	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
Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK.	Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome.	Inflamm Regen.	39	11	2019
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

Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwawata N, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, Tohma 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
Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, Fujii H, Takizawa M, Soga T, Matsubara 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
Jinkawa A, Shimizu M, Nishida K, Kaneko S, Usami M, Sakumura N, Irabu H, Takakuwa M, Inoue N, Mizuta M, Iwakawa Y, Fujita S, Yachie A.	Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease.	Cytokine.	119	52-6	2019
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
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.		3140204	2019
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
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

Usami M, Shimizu M, Mizuta M, Inoue N, Irayabu H, Sakumura N, Nae kagishi Y, Yachie A.	Extensive serum biomarker analysis in patients with macrophage activation syndrome associated with systemic lupus erythematosus.	Clin Immunol.	208	108255	2019
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
Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T.	Atypical SIFD with novel TRN T1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency.	Int J Hematol.	109(4)	382-9	2019
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, Yamachi 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 anti-CD34-cre-mediated excision of the Sendai virus vector.	Stem Cell Res Ther.	10(1)	185	2019
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

Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, Kubota T, Nonaka Y, Takezaki T, Kawano Y.	SLC46A12 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
Yanagaisawa R, Matsuda K, Ohga S, Kanegane H, Morimoto A, Okamoto Y, Ohara A, Fukushima K, Sotomatsu M, Nomura K, Saito Aol. M, 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
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
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
Umeda K, Yabe H, Katano 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, Arita 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
Tozawa Y, Abdrabou S, Nogawa-Chida N, Niishiuchi R, Ishida T, Suhazuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Arita 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

Ogata M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Kamimura T, Onizuka M, Kato K, Kobayashi H, Sasahara Y, 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
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
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
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
Rodriguez R, Fournier B, Cordeiro DJ, Winter S, Izawa K, Martin E, Boutboul D, Lenoir C, Fraitag S, Kracker S, Watts TH, Picard C, Brunneau 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
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
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
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
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

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
---------	---	---------	----------	------	------

<疾患のご紹介>乳児発症 STING 関連血管炎

STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

患者数

本邦の患者数は5人程度と推測される。

概要

乳児発症 STING 関連血管炎（STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI）は、STING の機能獲得変異によって I 型インターフェロン（I 型 IFN）が過剰に産生され、インターフェロン（IFN）によって誘導された炎症が持続する。I 型 IFN で誘導される炎症関連分子は多様であり、従来のステロイドや免疫抑制剤による免疫抑制療法の効果は低く、治療に難渋する症例も多い。海外では、抗 IFN 阻害剤の有効例が報告されており、今後の治療法の確立が期待される。

原因の解明

インターフェロン遺伝子刺激因子（stimulator of interferon genes: STING）は、小胞体に局在する膜タンパクで、通常、ウイルスや細菌に由来する DNA 成分を細胞質内で感知するセンサーの補助因子として働く（図1）。

SAVI は、STING をコードする *TMEM173* の遺伝子変異によって発症する常染色体優性遺伝の炎症性疾患である。*TMEM173* の機能獲得型変異によって、シグナル伝達兼転写活性化因子1（Signal Transducers and Activator of Transcription (STAT) 1）の恒常的なリン酸化をきたし、炎症性サイトカインや I 型 IFN、IFN 誘導関連遺伝子（ISGs）の転写を促進する。

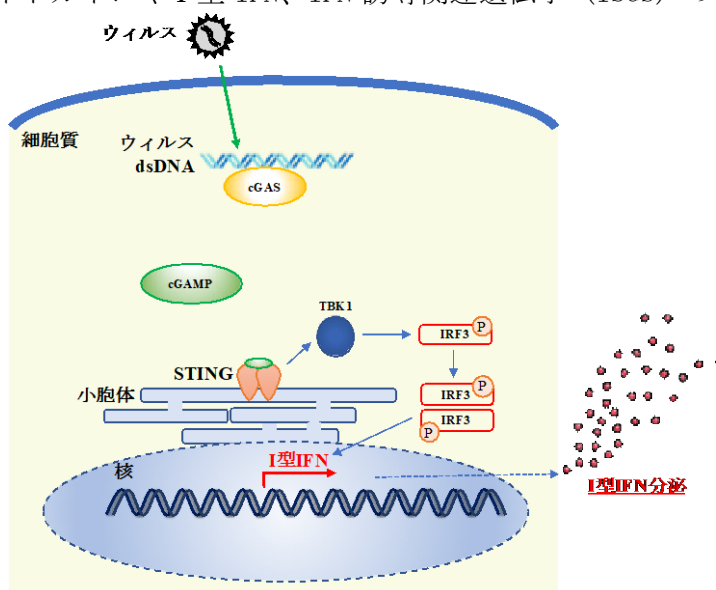


図1. ウイルス感染に対する I 型 IFN の産生機序（日本臨床 2018 より、一部変更）

主な症状

繰り返す発熱、皮膚障害（爪の欠損/形成異常、指趾壊疽）、呼吸器障害（間質性肺炎、傍気管リンパ節腫張、肺線維症）を認める。発症年齢は出生直後から 20 歳以降までと様々であるが、重症例では、出生直後から発熱や紅斑、紫斑などを呈する。

皮膚の病理組織では、微小血管周囲にリンパ球および好中球の細胞浸潤や血管壁の核崩壊がみられ、血管傷害の強い部分ではフィブリン析出を伴う。

SAVIの臨床症状		頻度
男性患者		59.3%
発熱		77.8%
皮膚	爪の欠損/形成異常	85.0%
	指趾壊疽	69.6%
呼吸器	間質性肺疾患	92.0%
	呼吸機能検査異常	83.3%
	傍気管リンパ節腫張	77.8%
	肺線維症	76.9%
検査所見	炎症反応の上昇	96.3%
	高IgG血症	75.0%
	抗リン脂質抗体陽性	75.0%
	抗核抗体陽性	56.5%
	PR3-ANCA陽性	28.6%

主な合併症

肺炎や気管支炎、皮膚感染症（蜂窩織炎、壊死性筋膜炎を含む）など、SAVI の微小血管炎による臓器障害に関連した感染症を合併することがある。

主な治療法

現時点で、SAVI に対する治療法は確立されていない。

ステロイドや免疫調節薬、免疫グロブリン療法、アスピリンなどによる治療は、無効あるいは部分的な改善にとどまる。抗 JAK1/JAK2 阻害剤 (Baricitinib) は、細胞内で STAT-

1 のリン酸化を抑制し、ISGs の転写を低下させる分子生物学製剤である。本剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。本邦では関節リウマチの治療薬として承認されており、今後、国内の SAVI 患者の治療薬として適応拡大が期待される。

担当

河合利尚、井澤和司

＜診療フローチャート＞乳児発症STING関連血管炎 STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)

概要・特徴：インターフェロン遺伝子刺激因子（stimulator of interferon genes: STING）をコードするTMEM173の機能獲得変異によってI型インターフェロン（I型IFN）が過剰に産生され、インターフェロン（IFN）によって誘導された炎症が持続する自己炎症性疾患である。常染色体優性遺伝の遺伝形式を示すが、家族歴のない孤発例も多い。主な症状は発熱、皮膚症状、間質性肺疾患で、発症年齢は新生児期から成人期まで様々だが、重症例は出生直後から紅斑や紫斑を呈する。

SAVIの診断フローチャート

以下の症状を認める。

A. 症状

- ① 原因不明の間質性肺疾患または肺線維症※¹
- ② 皮膚症状（凍瘡様皮疹、紅斑）または爪の欠損／形成異常※²
- ③ 乳児期から繰り返す発熱

なし

あり

B. 検査所見

- ① 炎症反応（CRP、赤血球沈降速度）陽性

参考所見：末梢血で、以下のいずれかの所見がみられる。

IgG高値※³、自己抗体（抗核抗体、抗リン脂質抗体）陽性、
I型IFN高値

なし

あり

*TMEM173*遺伝子の機能獲得型変異

あり

診断確定

なし

疑い

除外

- ※¹ 両側性の肺疾患で、蜂巢肺や傍気管リンパ節の腫脹を伴うこともある。
SAVIに特徴的なCT所見はないが、膠原病に関連する間質性肺疾患や
既知の遺伝性間質性肺疾患（サーファクタント代謝異常やマクロファージ
機能異常に伴う間質性肺疾患、肺胞蛋白症）を除く。
- ※² 爪床毛細血管の不整や毛細血管係蹄（capillary-loop）の消失がみられる。
- ※³ ステロイド治療開始後も、IgGの高値が続く。

SAVIの治療

治療	<p>抗JAK1/JAK2阻害剤（Baricitinib）は、細胞内でSTAT-1のリン酸化を抑制し、IFN誘導関連遺伝子（IFN-stimulated genes: ISGs）の転写を低下させる。現時点で、SAVIに対する治療法は確立されていないが、抗JAK阻害剤によって、発熱発作の軽減、皮膚所見の著明な改善、間質性肺疾患の疾患活動性の低下が報告されている。</p> <p>抗TNF製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤、抗CD20抗体、抗BLyS（可溶性Bリンパ球刺激因子）抗体などの治療効果は低い。また、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、ハイドロキシクロロキン、免疫グロブリン、アスピリンなどにより、皮膚症状の部分的な改善が得られることもあるが、肺疾患に対する治療効果は低い。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

＜疾患のご紹介＞SLC29A3 異常症

患者数

2017 年までに H 症候群としては全世界で約 100 人程度の報告があり、アラブ系の家系での報告が多い。本邦では 2011 年に第 1 例が報告され、少なくとも男女 1 名ずつ報告がある。

概要

SLC29A3 異常症は、*SLC29A3* 遺伝子の変異によって発症する自己炎症性疾患である。*SLC29A3* 遺伝子は human equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3) をコードし、細胞内のヌクレオチド合成、ATP 産生などに関与し、細胞内小器官のエンドソーム/リソソームやミトコンドリアに多く分布している。2008 年に初めて *SLC29A3* 遺伝子変異が、頭文字が H で始まる色素過剰症 (Hyperpigmentation)、多毛症 (Hypertrichosis)、肝脾腫 (Hepatosplenomegaly)、心奇形 (Heart anomalies)、難聴 (Hearing loss)、性腺機能低下症 (Hypogonadism)、低身長 (low Height)、高血糖 (Hyperglycemia) といった症状を呈する H 症候群の原因であることが報告された。その後、自己炎症症状を有し、H 症候群と共通の皮膚症状を呈した小児で *SLC29A3* 遺伝子変異が同定され、この遺伝子変異も自己炎症性疾患の原因となることが明らかになった。

原因の解明

SLC29A3 遺伝子がコードする hENT3 は、ヌクレオシドトランスポーターで、その機能はヌクレオシドなどの細胞膜輸送を担い細胞内でのヌクレオチド合成や ATP 産生などに関わっている。ミトコンドリアは hENT3 が多く分布しており、その異常でヌクレオチド生合成や ATP 産生などが正常に機能できず、ミトコンドリア病に類似した症状を呈するのではないかと推測される。また hENT3 が多く発現する組織球やマクロファージは内因性にヌクレオチドを生合成できず、外からのヌクレオチドを取り込む必要がある。そのため hENT3 の異常により組織球やマクロファージでの異常が生じることが考えられるが、自己炎症性疾患を引き起こすメカニズムは不明である。

主な症状

H 症候群でみられる色素沈着、多毛、肝脾腫、難聴、性腺機能低下、心奇形、低身長、屈指症や同じ遺伝子のバリエーションによって生じるとされる Faisalabad histiocytosis (FHC) や pigmented hypertrichosis with insulin dependent diabetes (PHID) でみられるリンパ節腫脹などの症状に加えて、自己炎症症状を伴う報告例では、炎症から発熱、下痢、心膜炎、関節炎などの症状がみられ、ESR, CRP, SAA などの急性炎症マーカーが持続する。自己炎症性疾患としてはじめて報告された SLC29A3 異常症の乳児例は 7-10

日間の周期的な発熱があり、有熱期に腹痛、下痢を伴い、心外膜に液体の貯留を認めた。
しかし大部分は他の自己炎症性疾患と異なり発熱を認めない。

主な治療法

まだ確立されてない。症例報告から副腎皮質ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）にて症状が軽快している。ステロイドは減量に伴って多くは再燃する。抗 TNF 製剤、抗 IL-1 製剤は無効であるが、抗 IL-6 製剤で発熱や皮膚症状が軽減した症例が散見される。

担当

重村倫成、井澤和司

＜診療フローチャート＞SLC29A3異常症

概要・特徴：ヌクレオチドトランスポーターであるhuman equilibrative nucleoside transporter 3 (hENT3)をコードする*SLC29A3*遺伝子はH症候群の責任遺伝子として報告され、SLC29A3異常症では両アリルに疾患関連変異をする。2019年の時点で22の変異が発見されている。H症候群は色素過剰症 (Hyperpigmentation), 多毛症 (Hypertrichosis), 肝脾腫 (Hepatosplenomegaly), 心奇形 (Heart anomalies), 難聴 (Hearing loss), 性腺機能低下症 (Hypogonadism), 低身長 (low Height)の頭文字をとって命名された。臨床的特徴で最も多いのは皮下結節と多毛を伴う皮膚の色素沈着（ほとんどは下肢）であり、次いで手指やつま先の拘縮、感音性難聴が見られる。H症状以外にも、外反母趾、上強膜炎、眼球突出、顔面の毛細血管拡張などがみられる。一部の症例で炎症が持続し発熱、下痢、心膜炎などの自己炎症性疾患の病態を呈する。皮膚病理組織中には多くの組織球が認められ、組織球はhENT3を多く発現することから、組織球での機能障害が推察される。*SLC29A3*遺伝子の変異は他の組織球症であるpigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus (PHID)、Faisalabad histiocytosis (FHC)、Rosai-Dorfman disease (RDD) やsinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML)などの原因であり、これらは同一のスペクトラムの疾患であると考えられている。

SLC29A3異常症の診断フローチャート

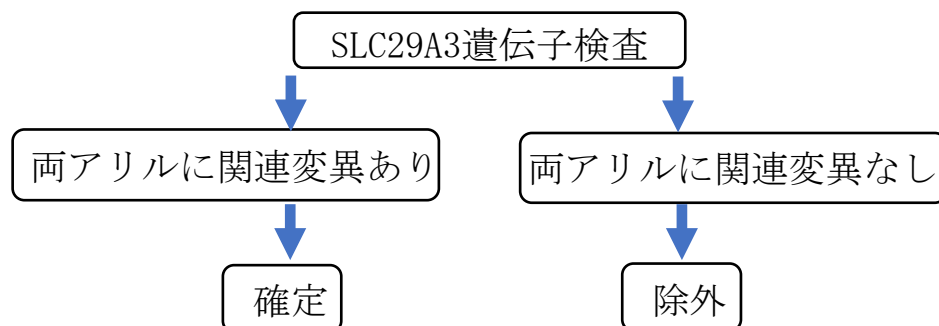
- ・ ESR, CRP, SAAなどの炎症が持続する
- ・ 発熱、下痢、心膜炎などを繰り返し繰り返す

下記に示す臨床的特徴を有する症例ではSLC29A3異常症を疑う

(また熱と無関係に関節炎を伴う症例も報告されており、皮膚症状や内分泌疾患などの多彩な症状を呈する関節炎症例でも鑑別を要する)

	H症候群	PHID	FHD	SHML
鼻腔への浸潤	—	—	+	+
色素過剰症	+	+	—	—
多毛	+	+	—	—
感音性難聴	+	—	+	+
肝腫大	+	+	—	+
低身長	+	+	+	+
性腺機能低下	+	—	+	—
女性化乳房	+	—	—	—
思春期早遅発	—	+	—	—
膵外分泌機能不全	—	+	—	—
インスリン依存型糖尿:	—	+	—	—
ブドウ膜炎	+	—	+	+
外反母趾	+	—	—	—
手指の拘縮	+	—	+	—
趾の拘縮	+	—	+	—
足首の拘縮	—	—	+	—
骨髓線維症	+	—	—	+
リンパ節腫脹	—	+	+	+
心奇形	+	—	—	—

PLoS One. 2012;7(1):e29708から引用、一部改変



※同一の*SLC29A3*遺伝子変異でも多彩な症状を呈する疾患であり、特にH症候群、PHID、FHC、SHMLなどの異なる症候群の表現型をとり得ることが報告されている。家族内でも臨床症状は多彩である。

参考所見

皮膚病理組織的特徴

- ・真皮から皮下組織までの広範な線維化
- ・著明な単核球浸潤
 - 主に単球由来細胞（CD68⁺組織球、CD34⁺FXIIIa⁺樹状細胞）
 - ポリクローナルな形質細胞
 - 血管周囲のリンパ球

(Am J Dermatopathol. 2010;32(2):118-28)

SLC29A3異常症の治療

消炎鎮痛剤（NSAID）

発作頻度の減少に有効

免疫抑制剤（メソトレキセート、アザチオプリン）

無効

副腎皮質ステロイド剤

炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もある

減量によって再燃

生物学的製剤

抗IL-1製剤、抗TNF製剤

無効

抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ） 有効例の報告

治療はまだ確立されていない。既報告では 消炎鎮痛剤（NSAID） が発作頻度の減少に有効であった。メソトレキセート、アザチオプリン、コルヒチンなどの治療が行われるが、効果はあまりないとされる。副腎皮質ステロイド剤は炎症や皮膚症状などに対して有効な症例もあるが、その多くは減量によって再燃を認める。抗IL-1製剤や抗TNF製剤に対する生物学的製剤は無効とされるが、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの有効例が報告されている。

＜疾患のご紹介＞COPA 症候群

患者数

世界で約 30 症例の報告がある。本邦でも数名の患者が確認されている。

概要

COPA 症候群は、COPA 遺伝子のヘテロ接合性変異により発症する常染色体優性遺伝形式の自己炎症性疾患である。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデローシス、関節炎、ならびに糸球体腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

原因の解明

COPA 蛋白は細胞質内においてゴルジ体から小胞体への物質輸送に関わる COP I の 7 つの構成分子の一つである。COPA 症候群がはじめて報告された 2015 年当初は、小胞体ストレス、オートファジーの異常などが病態の中心と考えられた。2017 年、COPA 症候群患者の末梢血の発現解析において I 型インターフェロン応答遺伝子 (ISG) の発現上昇を認めることが報告され、現在では I 型インターフェロン (IFN) が病態の中心であると考えられている。浸透率は 7 割程度である。病態の詳細は依然として未解明である。

主な症状

5 歳未満の発症が多い。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデローシスを認める。症状としては咳嗽、呼吸困難、血痰などを認める。

また、関節炎や腎炎を合併する症例もあり、関節痛・関節腫脹、血尿・浮腫などを認めることがある。

検査においては下記の特徴を認める。

- ・ CRP などの炎症マーカーの軽度上昇
- ・ 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗 CCP 抗体陽性
- ・ 呼吸機能検査：拘束性換気障害、閉塞性換気障害、混合性換気障害
- ・ 画像検査 胸部 CT において肺出血、スリガラス様陰性、囊胞
- ・ 肺生検において濾胞性細気管支炎、肺出血などを認める。
- ・ COPA 遺伝子にヘテロ接合性に疾患関連変異を認める。
- ・ これまでに報告のある疾患関連変異は以下の 5 つである。

p. Lys230Asn, p. Arg233His, p. Trp240Arg, p. Glu241Lys, p. Asp243Gly

鑑別疾患

- ・特発性間質性肺炎
- ・肺ヘモジデローシス
- ・若年性特発性関節炎
- ・腎炎

主な合併症

間質性肺炎、肺ヘモジデローシスの進行による呼吸不全

主な治療法

副腎皮質ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、リツキシマブ、JAK 阻害薬などが使用されている。肺移植の報告もある。

		合計 32 人
5 歳未満発症		66%
性別	女性	63%
	男性	38%
初発症状	多呼吸・咳嗽・血痰	63%
	関節痛	34%
関節炎		88%
肺出血・間質性肺炎		97%
自己抗体	抗核抗体	66%
	ANCA	58%
	リウマチ因子	55%
	抗 CCP 抗体	80%

Krutzke S, Eur J Rheumatol 2019 より引用改変

担当：井澤和司、河合利尚

＜診療フローチャート＞COPA症候群

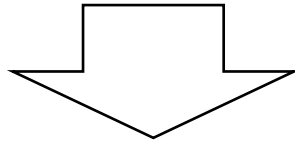
概要・特徴： COPA症候群は、COPA遺伝子のヘテロ接合性変異により発症する常染色体優性遺伝形式の遺伝性免疫疾患である。進行性の間質性肺炎・肺ヘモジデローシス、関節炎、ならびに腎炎を呈し、種々の自己抗体が陽性となる。

COPAの診断フローチャート

小児期から間質性肺炎・肺へモジデローシスを認める患者。特に関節痛・関節炎や腎炎を合併する患者、あるいは家族に同様の疾患を認める患者。

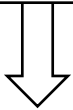
参考検査所見

- 炎症反応の軽度上昇
- 抗核抗体、ANCA、リウマチ因子、抗CCP抗体陽性
- I型インターフェロン応答遺伝子の発現上昇



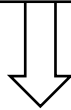
COPA遺伝子解析

疾患関連変異あり



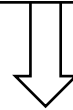
確定診断

疾患関連性が
不明な変異あり



専門家に相談
(JSIAD)

変異なし
疾患関連性のない変異



COPA症候群は
否定的

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。これまで報告のある疾患関連範囲は、p. Lys230Asn, p. Arg233His, p. Trp240Arg, p. Glu241Lys, p. Asp243Glyの5つである。

その他の変異の疾患関連性については専門家（JSIAD）に相談する。

COPA症候群の治療

治療	現時点で確立された治療法はない。 副腎皮質ステロイド ミコフェノール酸モフェチル アザチオプリン リツキシマブ JAK阻害薬 肺移植
留意事項	未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。

＜疾患のご紹介＞インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

患者数

非常に稀な疾患であり、現時点では本邦での報告はまだない。全世界でもこれまでに20例程度の報告しかない。

概要

本疾患は、炎症性サイトカインであるインターロイキン1 (IL-1) とその受容体の結合を競合的に阻害する IL-1 受容体拮抗分子 (IL-1Ra) の欠損により起こる、常染色体劣性遺伝性の自己炎症性疾患である。膿疱症・骨髓炎・骨膜炎が主症状となる。

原因の解明

2009年に、IL-1Raをコードする *IL1RN* 遺伝子の機能喪失型ホモ変異が原因である疾患として、初めて報告された。この遺伝子を含む大きな領域の染色体欠失による発症も確認されている。IL-1RaによるIL-1 (IL-1 α とIL-1 β の両方) シグナルの抑制機構が障害されるため、IL-1のシグナル伝達が過剰となって激しい炎症が生じると考えられる。

主な症状

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。組織学的には表皮・真皮の著明な好中球浸潤、毛嚢に沿う膿瘍形成、表皮肥厚や過角化を認める。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。骨生検では化膿性骨髓炎、線維化、骨硬化を認めるが、無菌性である。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

最近、1歳以降に発症する症例や、難治性爪乾癬を伴う症例も報告されている。

主な合併症

アナキンラによる治療がなされなかった例では、小児期早期の死亡例も存在し、適切な治療なしでは予後不良と考えられる。死亡例のうち1例は胎生27週に胎内で死亡、3例は生後2ヶ月・4ヶ月・21ヶ月時に炎症に伴う多臓器不全で死亡、1例は9歳時に間質性肺線維症を伴う肺ヘモジデローシスにより死亡した。アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、症例が少なく、長期予後は不明である。

主な治療法

本邦では未承認であるが、本疾患で欠損するIL-1Raのリコンビナント製剤であるアナキンラがほとんどの症例で有効である。ただし、完全欠損症例ではアナキンラに対するアレルギー反応が出現することがあり、その場合は脱感作や他の抗IL-1製剤の投与を考慮する。抗IL-1 β 抗体製剤であるカナキヌマブの有効例も無効例も報告されている。副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効だが、各種抗リウマチ薬 (メソトレキサート・シクロスポリン・アザチオプリン・エタネルセプト・サリ

ドマイド・IFN γ ・免疫グロブリン大量静注)は無効である。爪乾癬を伴う症例では、カナキヌマブは無効でアダリムマブが著効したと報告されている。

担当：金澤・西小森

文献

- 1) Aksentijevich, I. et al.: An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 360: 2426-2437, 2009
- 2) Reddy, S. et al.: An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. N Engl J Med 360: 2438-2444, 2009
- 3) 高田英俊：PAPA syndrome・DIRA・他の自己炎症性疾患．医学のあゆみ 235: 1185-1190, 2010
- 4) 金澤伸雄：IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症．炎症と免疫 19: 43-48, 2011
- 5) 柴田洋史、井澤和司、西小森隆太：インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症、NLRP12 関連周期熱症候群、H 症候群．日本臨床 76: 1785-1790, 2018
- 6) Kutukculer, N. et al.: Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist: a case with late onset severe inflammatory arthritis, nail psoriasis with onychomycosis and well responsive to adalimumab therapy. Case Reports Immunol 2019: 1902817, 2019

<診療フローチャート>インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症 Deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist (DIRA)

インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症

インターロイキン1受容体拮抗分子の欠損により発症する。

膿疱症・骨髄炎・骨膜炎が主症状となる。生下時もしくは生後早期に発症し、適切な治療なしでは予後不良である。

発熱を認めない症例が大部分である。

軽症	皮疹、骨・関節症状とも軽度で、内臓病変や成長障害を伴わない。
中等症	血管炎や呼吸障害・間質性肺炎などの合併症を伴い、低身長などの成長障害を認める。
重症	早期より多臓器不全が進行する。適切な治療をしないと死亡するリスクが高い。

DIRAの診断フローチャート

臨床所見

生下時もしくは生後3週間以内に、膿疱疹様発疹、関節腫脹、口腔粘膜病変などの症状で発症する。他の炎症性疾患と異なり、発熱を認めない症例が大部分である。

皮膚症状は特徴的であるが、局部に膿疱が散在する程度から、全身に重度の膿疱症あるいは魚鱗癬様皮疹が広がる症例まで存在する。

骨・関節病変としては、骨痛・同部位の腫脹発赤や関節の腫脹を認め、X線検査で長管骨骨幹端部や肋骨前面先端部の肥大、骨膜増生、骨融解像、異所性骨化を認める。

またその他の症状として、血管炎、呼吸障害、間質性肺炎、結膜炎、成長障害などを認める症例の報告がある。

血液検査所見では、白血球増多、血沈亢進、CRP高値などの炎症所見を認める。

臨床所見よりDIRAを疑う

YES

IL1RN遺伝子解析

両アリルに
疾患関連変異あり

一アリルのみ
疾患関連変異あり

疾患関連
変異なし

IL-1Ra発現機能解析

低下

正常

診断確定

除外

DIRAの治療フローチャート

基本治療	アナキンラ投与が補充療法であるが、 本邦では未承認である。 カナキヌマブ投与も有効とされるが、保険適応はない。
追加治療	副腎皮質ステロイド大量療法は部分的に有効である。
留意事項	アナキンラ投与症例では多くで炎症所見の消失・症状の改善が維持されているが、長期的な予後は不明である。

<疾患のご紹介>WDR1 異常症

患者数

常染色体劣性疾患であり、極めて稀である。

世界で7家系13人3報の報告がある。

Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11.

Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143

Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.

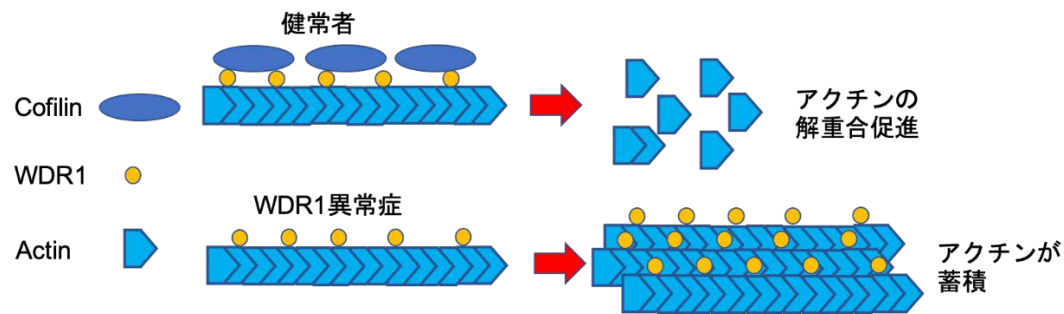
概要

- ✓ WDR1 異常症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1 (WD repeat-containing protein 1) / AIP1 (actin interacting protein 1)* 遺伝子の両アリル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系13人の報告があるのみで、国内未報告である。
- ✓ 乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低γグロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。
- ✓ 自己炎症症状からは、A20 ハプロ不全症、PAPA 症候群、NFκB 関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2 異常症、Wiskott-Aldrich 症候群、ARP2/3 異常症なども鑑別疾患となる。

原因の解明

WDR1/Aip1 は、cofilin と WDR1/cofilin complex を形成し、アクチンの解重合(分解)に関与している分子である。患者では、アクチンの分解が低下しており、アクチン重合体が細胞内で増加していることが確認されている。好中球のアクチン解重合で主要な役割を果たしており、患者では好中球の運動性が低下していることが報告されている。また、B細胞、T細胞の免疫シナプス形成にも関与していると考えられ、活性化や抗原提示などに影響があると推察される。

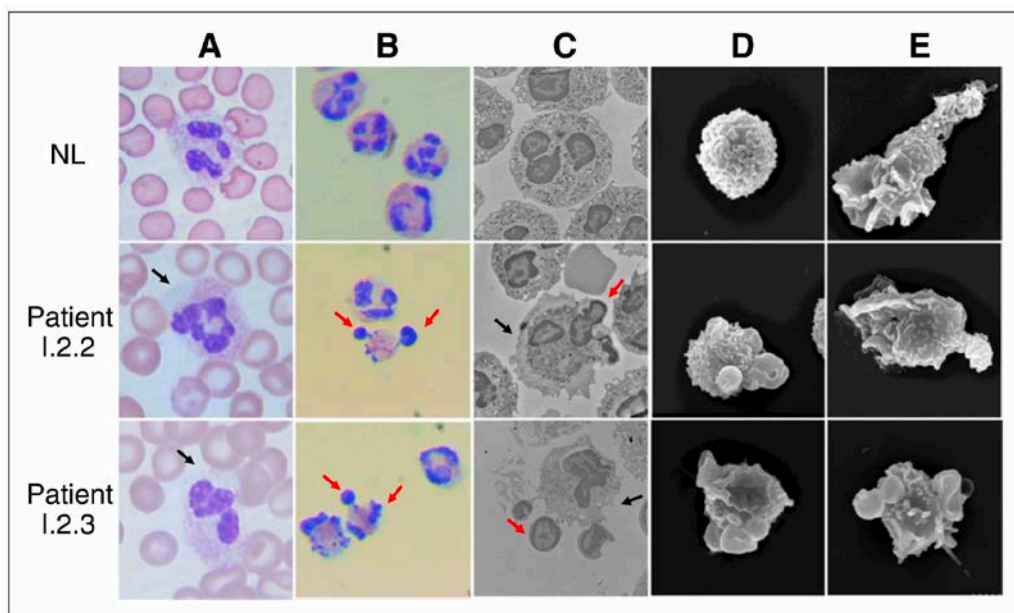
しかしながら、自己炎症を引き起こす機序については明らかにされていない。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604. e11. から改変

主な症状/合併症

幼少期から気道感染、皮膚潰瘍、口内炎、口角炎を繰り返す。一部では、軽度の学習障害を認める。検査所見としては、血中ガンマグロブリン低値、B細胞数減少、B細胞の clonality の低下をみとめ、好中球の遊走能は低下する。末梢血好中球のギムザ染色(サイトスピン等で処置後)で核の herniation が確認されるのが特徴的な所見である。



Kuhns DB, Fink DL, Choi U, et al Blood 2016;128(17):2135-2143 より引用

主な治療法

感染症に対しては、免疫グロブリン補充療法、抗菌薬・抗真菌薬の予防内服、自己炎症性症状に対しては、副腎皮質ステロイド投与、コルヒチン投与などの治療報告がある。14 例中、3 例が死亡、2 例が造血幹細胞移植をうけている。報告症例が少ないこともあり、今後の検討課題である。

担当：小野真太郎、今井耕輔、金兼弘和

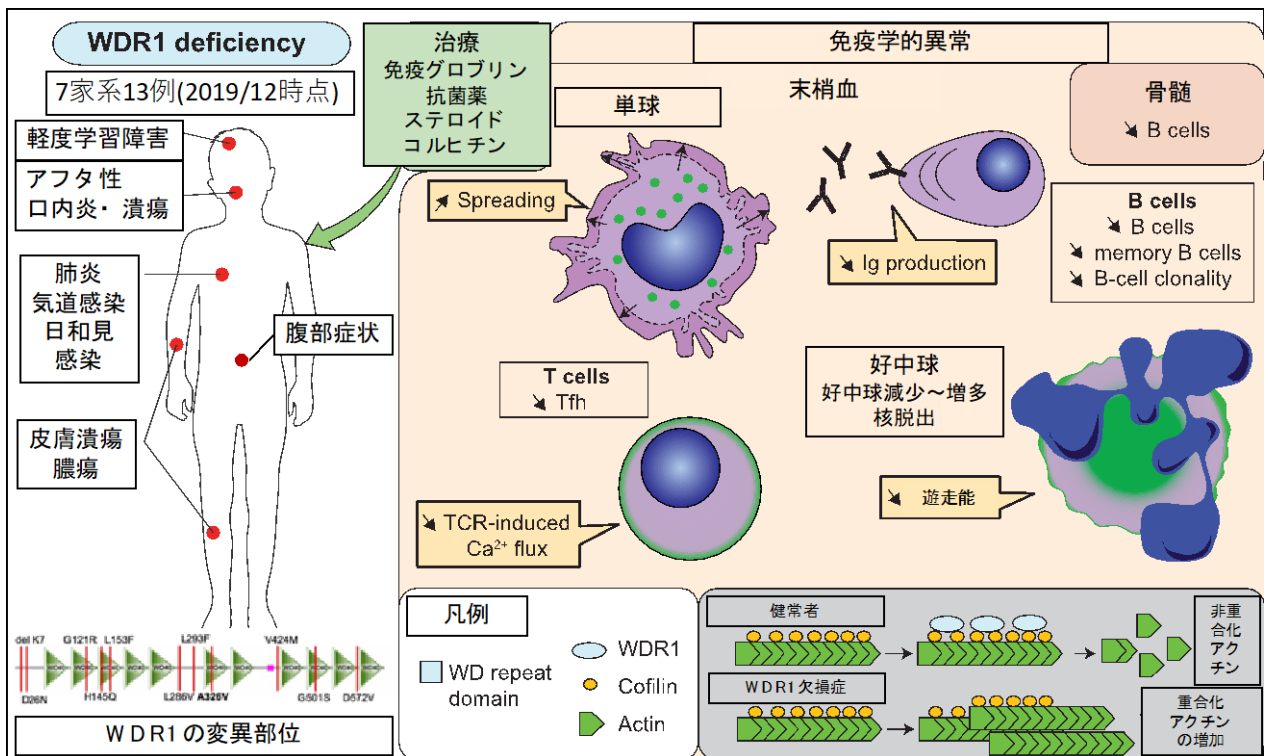
<診療フローチャート>WDR1異常症

概要・特徴：

・WDR1欠損症は、アクチンの解重合に関わる *WDR1/AIP1* (actin interacting protein 1) 遺伝子の両アレル疾患関連変異による常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに7家系14人の報告があるのみで、国内未報告である。

・乳児期から発症する周期性発熱、難治性口内炎、陰部潰瘍、腹部症状、などベーチェット病を思わせる症状と、気道感染症、皮膚膿瘍、日和見感染症などの易感染性を示し、軽度発達遅滞、学習障害を合併しうる疾患である。好中球の核脱出、B細胞減少、低 γ グロブリン血症、血小板減少、を伴うとの報告もあるが、少数例のため全貌は明らかではない。

・自己炎症症状からは、A20ハプロ不全症、PAPA症候群、NF κ B関連分子異常などが鑑別にあげられるが、アクチン関連タンパクであるため、LAD、Rac2異常症、Wiskott-Aldrich症候群、ARP2/3異常症なども鑑別疾患となる。



Pfajfer L, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1589-1604.e11.
Kuhns DB, et al Blood 2016;128(17):2135-2143
Standing AS, et al. J Exp Med. 2017;214(1):59-71.
をもとに作成

WDR1欠損症の診断フローチャート

生後早期からの以下の症状を示す患者

自己炎症性症状

- ・反復性発熱（炎症反応：CRP、SAAなど、上昇を伴う）
- ・粘膜（口内炎、陰部）・皮膚潰瘍
- ・消化器症状（嘔吐、下痢、血便、腹痛、腸閉塞、痔瘻）
- ・無菌性皮膚膿瘍・壊疽性膿皮症
- ・リンパ節腫脹、脾腫

感染性症状

- ・気道感染症（副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎）
- ・化膿性皮膚膿瘍（時に重症化）
- ・日和見感染症（ニューモシスチス、カンジダ、水痘、ヘルペスなど）

合併症

- ・軽度精神発達遅延、学習障害

検査所見

- ・好中球数：減少～正常～増多、核脱出、殺菌能正常、遊走能低下
- ・血小板数：減少～正常
- ・IgG：減少～正常、IgA：正常、IgM：正常、IgE：正常
- ・濾胞性T細胞、B細胞、メモリーB細胞減少

WDR1遺伝子解析（原発性免疫不全症・食細胞異常症パネル）

疾患関連変異あり
（両アレル）

確定診断

疾患関連が不明な
変異あり
（両アレル）

他疾患を除外
アクチンの集積
核脱出等を確認

変異なし、または疾
患関連性のない変異

WDR1異常症とは
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

WDR1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

- ・ 自己炎症性症状
副腎皮質ステロイド、コルヒチンなど
- ・ 感染性症状
抗菌薬・抗真菌薬（バクタ、イトリゾール）内服
免疫グロブリン補充療法
- ・ 根治療法：造血幹細胞移植（2例施行、2例成功）

＜疾患のご紹介＞TRNT1 欠損症

tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 deficiency/ Sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD) syndrome

患者数

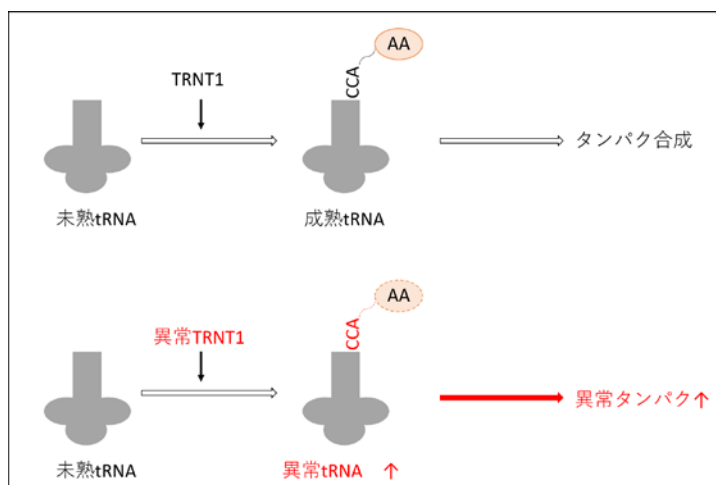
本邦では数名の患者が報告されているが、潜在患者がいると推定される。

概要

TRNT1 欠損症は鉄芽球性貧血(sideroblastic anemia)、B細胞欠損(B-cell deficiency)、周期性発熱(periodic fever)、発達遅延(developmental delay)を4主徴とすることから頭文字をとって SIFD 症候群と病名がつけられることもあるが、必ずしも4徴すべてがみられるとは限らず、貧血も鉄芽球性貧血でないこともある。乳児期に発症する。*TRNT1* 遺伝子変異が原因であり、詳細な分子病態の解明は今後の課題である。

原因の解明

2014 年に *TRNT1* が疾患責任遺伝子として同定された。TRNT1 は tRNA の 3' 末端に CCA を結合させる酵素であり、TRNT1 による tRNA の修飾は細胞質 tRNA とミトコンドリア内の tRNA の両方で働いている。tRNA に CCA 配列が結合することで tRNA はアミノ酸と結合することができ、リボソームに移動したたんぱく合成が可能となることから TRNT1 は tRNA の成熟と品質管理に関係しているとされる。病態への詳細な分子機構に関しては解明されていないが、tRNA の成熟異常とそれに伴う異常たんぱくが細胞内に蓄積することで炎症が惹起されるのではないかと考えられている。



主な症状

症状は多彩であるが、典型的にはB細胞欠損、(鉄芽球性)貧血、発熱が乳児期からみられる。

血液学的所見：B細胞欠損による低ガンマグロブリン血症が特徴的である。

発熱：2-4週間の周期性発熱発作が認められることも多く、発作の持続時間は3-7日前後が多い。発熱発作時には食欲不振・下痢・嘔吐を伴うことが多い。年齢が上がるに伴って発熱発作頻度は減少する。

眼症状：網膜色素変性症は成人期に発症することが多いが、幼少期発症の報告も数例ある。

神経症状：精神・神経発達遅延が認められることがある。

鑑別すべき疾患として、Pearson症候群、MLASA (myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia)がある。前者は鉄芽球性貧血、外分泌性膵臓不全、汎血球減少をきたし、ミトコンドリアDNAの欠失により発症する。後者はミオパチー、乳酸アシドーシス、鉄芽球性貧血をきたし、*YARS2*または*PUS1*変異により発症する。

主な合併症

反復性痙攣、白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常、脾腫、肝腫大などの合併が報告されている。

主な治療法

症状は多彩であり、症状に応じて治療法を決定する。

対症療法として(鉄芽球性)貧血に対する輸血、B細胞欠損に対する免疫グロブリン補充療法などが行われる。

重症例では根治療法として造血細胞移植が行われる。

担当

金兼弘和・今井耕輔

＜診療フローチャート＞

tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding 1 (TRNT1) 欠損症

概要・特徴：

TRNT1欠損症は *TRNT1* 遺伝子を疾患原因遺伝子とする疾患である。

典型的には乳児期に発症する周期性発熱、B細胞欠損、鉄芽球性貧血、発達遅延などを特徴とするが、症状は多彩であり、網膜色素変性症患者の一部でも *TRNT1* 変異を認めることがある。

貧血は必ずしも鉄芽球性貧血とは限らない。主な合併症として白内障、心筋症、痙攣、感音性難聴、腎不全、代謝異常などの報告がされている。

TRNT1欠損症の診断フローチャート

必須項目：

1. 周期性発熱
2. (鉄芽球性) 貧血
3. B細胞欠損・低ガンマグロブリン血症

参考所見：

1. 網膜色素変性症
2. 精神・神経発達遅延
3. 難聴
4. 反復性痙攣
5. 心・腎機能異常

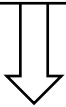


必須項目のうち2つ以上を認め、他疾患が除外される



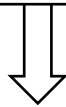
TRNT1遺伝子解析

疾患関連変異あり



確定診断

疾患関連が不明な
変異あり



他疾患を十分に
除外したうえで
TRNT1欠損症と診断

変異なし、または
疾患関連性のない
変異



TRNT1異常症と
は
診断できない

疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

TRNT1欠損症の治療

症状が多彩であり、症状に応じて治療法を選択する

根治療法：造血細胞移植

対症療法：（鉄芽球性）貧血に対する輸血
低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法 など
TNF阻害薬が有効との報告もある。

＜疾患のご紹介＞Majeed 症候群

患者数

中東(トルコ、ヨルダン・ハシミテ王国)で、数家系のみが報告されている極めて稀な疾患であり、本邦からの報告はない。頻度は100 万分の1 以下と推定される。

概要

Majeed 症候群は、乳幼児期、多くは2 歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髓炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis ; CRM0) と先天性赤血球生成不全性貧血 (congenital dyserythropoietic anemia ; CDA) を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患 (Sweet 病) を合併する自己炎症性疾患である。

原因の解明

Majeed 症候群は、18 番目染色体上の Lipin2 をコードする LPIN2 遺伝子の変異による、常染色体劣性遺伝形式の疾患である。近年、本症の病態の一部が解明され始めた。Lipin2 はホスファチジン酸の脱リン酸化酵素であり、ホスファチジン酸をジアシルグリセロールに分解する作用を有する。Lipin2 の機能喪失により、脂肪酸が蓄積した貪食細胞は、TLR2 や TLR4 やインフラマゾームを介し炎症を惹起する。すなわち、Lipin2 は脂肪代謝における炎症の抑制性制御因子の働きを有する。さらに Lipin2 は転写制御因子の機能も有し、酸化ストレスの処理、細胞の分化・増殖などへの関与も示唆されている。変異の保因者である患児の親は、稀に乾癬を合併する。

主な症状

2 歳前の乳幼児期に発症する慢性多発性骨髓炎と特徴とする。骨髓炎は長管骨骨幹端の大関節周囲に好発し（但、小関節でも生じうる）、疼痛、腫脹、数日間の発熱を伴う。2-4 週ごとに再発し成人期に至るため、骨変形、関節拘縮を来す。先天性赤血球生成不全性貧血は末梢血と骨髓に小赤血球症を認めることが特徴である。貧血の殆どは乳児期に発症するが、稀に軽度で乳児期以降に発見される場合もある。症状も輸血依存性の場合から無治療なものまで症状にも幅がある。一部の患者においては、一過性の好中球性皮膚症 (Neutrophilic dermatosis) を合併し Sweet 病に似類する。皮疹は境界明瞭で、周囲より隆起した多発性の浮腫性紅斑であり、圧痛を伴い膿疱や水疱形成を認めることがある。また、皮膚膿疱症の合併の報告もある。

その他の症状として、肝脾腫、成長障害、思春期遅延などが知られている。

主な合併症

関節拘縮や廃用性筋萎縮が問題になる。また、長期治療におけるステロイド薬を含む治療に伴う副作用も問題となる。

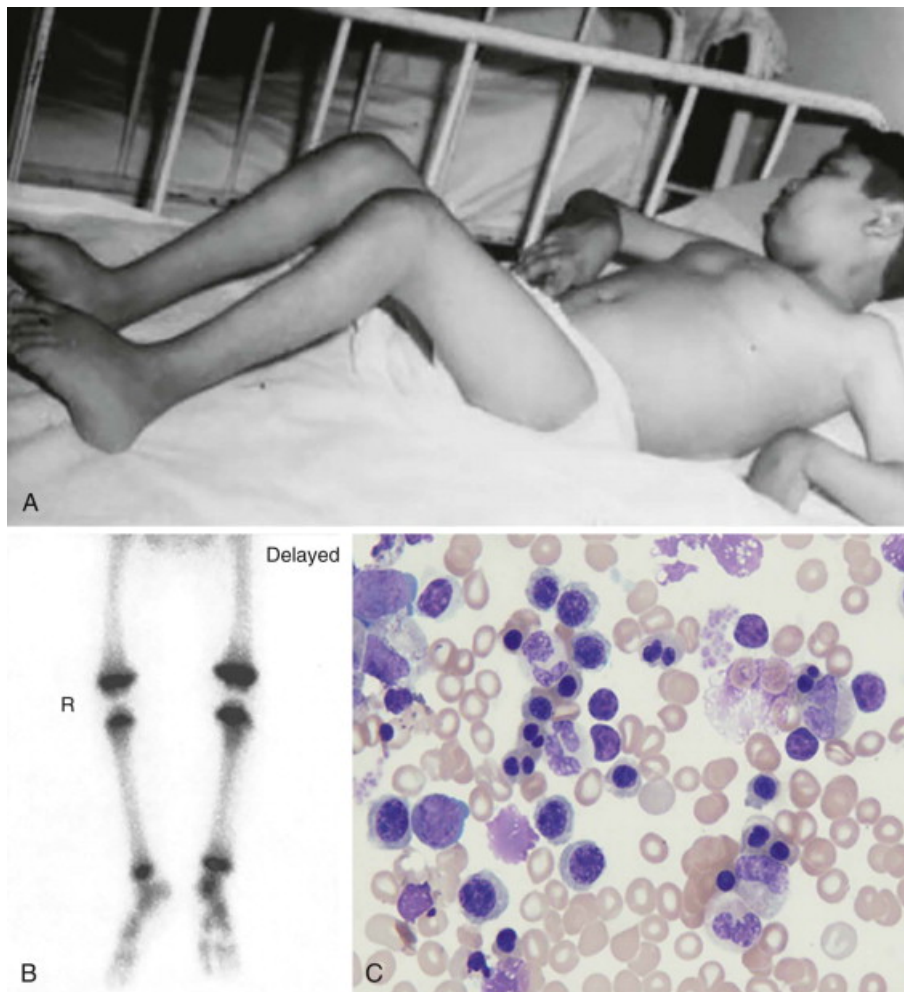
主な治療法

近年、抗 IL-1 製剤であるカナキヌマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗 IL-1 製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。一方、NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗 TNF 製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。

貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。

担当

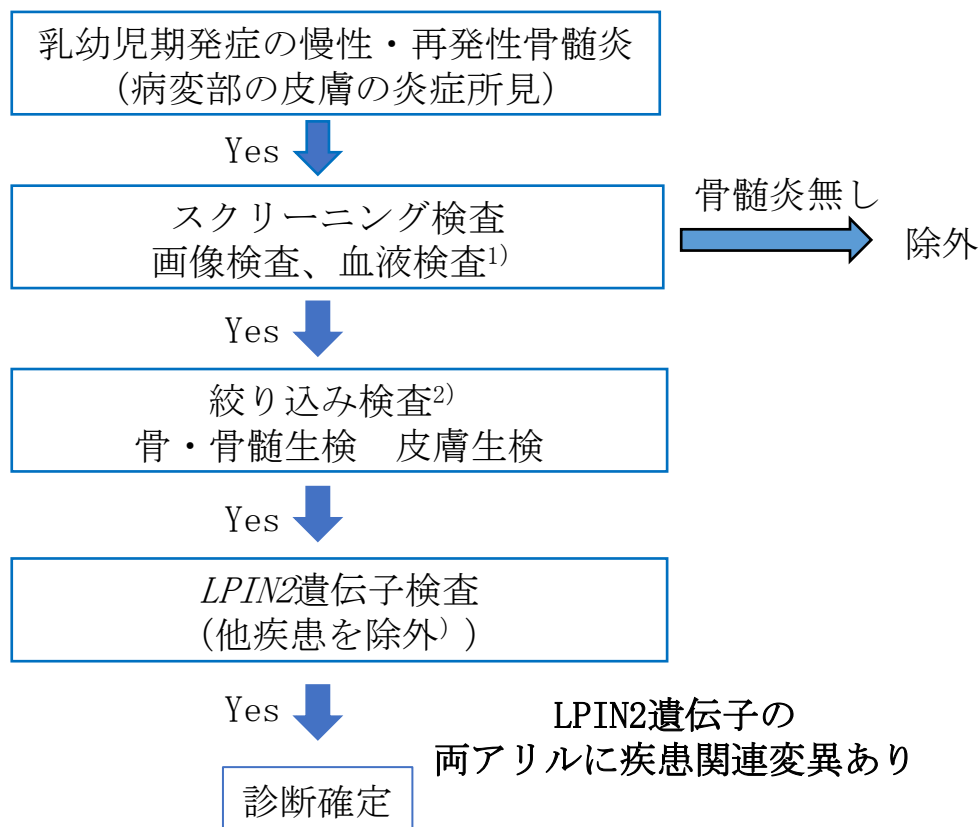
伊藤秀一、八角 高裕



＜診療フローチャート＞Majeed症候群

概要・特徴： Majeed症候群は、乳幼児期、多くは2歳以前に発症する、慢性再発性多発性骨髓炎（chronic recurrent multifocal osteomyelitis；CRM0）と先天性赤血球生成不全性貧血（congenital dyserythropoietic anemia；CDA）を特徴とし、時に炎症性皮膚疾患（Sweet病）を合併する自己炎症性疾患である。

Majeed症候群の診断フローチャート



※鑑別疾患

- ① 感染症
- ② 悪性疾患
(白血病・骨腫瘍・Langerhans細胞組織球症・神経芽細胞腫など)
- ③ 代謝性疾患 (Hypophosphatasiaなど)
- ④ 原発性骨疾患 (Fibrodysplasia, Paget's disease など)
- ⑤ CINCA/NOMID (*NLRP3*), DIRA (*IL-1RN*), CRMO (*FBLN1*), PAPA (*PSTPIP1*) など

※その他注意事項

- 1) 貧血は軽度の事もある。CPR/ESRの上昇は非特異的であるが、未治療例では全例に認める
- 2) 感染症の否定のために、抗酸菌を含む培養検査を実施。

Majeed症候群の治療

治療	<p>現時点で確立された治療法はない。</p> <p>抗IL-1製剤であるカナキヌマブとアナキンラの有効性が報告された。現時点では、抗IL-1製剤が最も有効性の高い唯一の治療と考えられている。</p> <p>NSAIDs(ナプロキセンなど)、副腎皮質ステロイドは、効果はあるものの限定的である。ビスホスホネート、抗TNF製剤、コルヒチンは無効との報告がある。関節拘縮や筋力低下の防止に、理学療法も必要に応じ導入する。</p> <p>貧血の治療は輸血以外に、脾摘により輸血間隔が改善した報告がある。</p>
留意事項	<p>未承認、適応外薬を含む。治療にあたっては、専門家への相談を考慮。</p>

<疾患のご紹介> *PLCG2* 変異に伴うホスホリパーゼ $C\gamma 2$ 関連抗体欠損免疫異常症 (PLAID) / 自己炎症合併ホスホリパーゼ $C\gamma 2$ 関連抗体欠損免疫異常症 (APLAID)

患者数

海外では PLAID の 3 家系、APLAID の 5 家系が報告されているが、本邦での報告はなく国内患者数は不明である。

概要

PLAID は寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipase $C\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$) をコードする *PLCG2* 遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAID は *PLCG2* 遺伝子の点突然変異により PLC $\gamma 2$ の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

原因の解明

PLC $\gamma 2$ は B 細胞・NK 細胞・肥満細胞に発現するシグナル伝達分子である。PLAID においては *PLCG2* の部分欠失のため、寒冷刺激によって *PLCG2* が活性化することが分かっている。それによって起こる肥満細胞の脱顆粒の亢進が寒冷蕁麻疹と関係していると考えられている。一方、B 細胞においては恒常的な *PLCG2* 活性化によってアレルギーによる逆説的な機能喪失作用を起こし、クラススイッチの異常をきたす。

APLAID は異なる病態が推測されており、変異 *PLCG2* は寒冷刺激によらない IP3-Ca シグナル経路の亢進により NLRP3 inflammasome 活性化を来し、自己炎症症状を示すとされている。

主な症状

乳幼児期から発症する寒冷蕁麻疹を主症状とする。蒸発冷却により誘発され、入浴後や汗をかきながら冷気にさらされたり、涙が頬を伝って流ただけでも蕁麻疹が出現する。APLAID では蕁麻疹を認めない。また生後数日以内に鼻・耳・指などの先端に発症する熱傷類似の皮膚肉芽腫もしくは水疱性紅斑を認めることがある。多くは自然軽快する特徴があるが、徐々に増悪するものもある。



Ombrello MJ, et al. N Eng J Med. 2012

Shea J, et al. Pediatr Dermatol. 2019

Morán-Villaseñor E, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019

主な合併症

PLAID は自己免疫疾患、アレルギー疾患（喘息、食物アレルギー）を合併する。

APLAID は自己炎症性疾患様の症状（間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎等）を合併する。いずれの症例も B 細胞機能異常、低 γ グロブリン血症に伴った反復性感染症、慢性副鼻腔炎・肺炎を合併する。

主な治療法

現在までに疾患特異的な治療法の報告はない。

寒冷蕁麻疹には寒冷刺激の回避が有用であり、抗ヒスタミン薬も寒冷反応の重症度を軽減するため有効である。

低ガンマグロブリン血症・反復性感染を認める症例には定期的な免疫グロブリン補充療法を考慮する。

担当

園田素史、石村匡崇、笹原洋二

<診療フローチャート>PLCG2変異に伴うPLAID/APLAID

概要・特徴： PLAIDは寒冷蕁麻疹を主症状とし、皮膚肉芽腫の形成や、低ガンマグロブリン血症、繰り返す感染症といった免疫不全症状、自己免疫疾患、アレルギー疾患を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。phospholipase $C\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$) をコードするPLCG2遺伝子の部分欠失により発症することが報告されている。

APLAIDはPLCG2遺伝子の点突然変異によりPLC $\gamma 2$ の機能亢進が起こることで発症する。寒冷蕁麻疹を認めず、反復性水疱症・間質性肺炎・関節炎・炎症性眼疾患・腸炎・蜂窩織炎・副鼻腔炎といった自己炎症症状を認める。

PLAID/APLAIDはいずれもPLCG2遺伝子のauto inhibitory domainにおける変異に起因する。

PLAID/APLAID診断フローチャート

乳幼児期早期から発症した寒冷蕁麻疹もしくは皮膚肉芽腫性病変(反復性水疱症)を認める症例で、繰り返す感染症がある場合は以下の臨床学的所見を参考にホスホリパーゼC γ 2関連抗体欠損免疫異常症(PLAID)/自己炎症合併PLAID(APLAID)を疑う。

	PLAID	APLAID
➤ 共通する項目	<ul style="list-style-type: none">・慢性皮膚肉芽腫性病変・反復性感染症（慢性副鼻腔炎・肺炎）・低ガンマグロブリン血症・クラススイッチメモリーB細胞(IgM⁻orIgD⁻CD27⁺)の低下・抗原特異抗体産生低下（肺炎球菌等）・T細胞数正常/NK細胞数低下	
【参考項目】		
➤ 病型で異なる項目		
寒冷蕁麻疹 ¹⁾	あり	なし
新生児期皮膚病変 ²⁾	しばしばあり（潰瘍性）	あり（水疱性）
抗核抗体	陽性	陰性
自己免疫疾患合併	時々あり	なし
アレルギー疾患合併	しばしばあり	なし
自己炎症様症状 ³⁾	なし	あり

PLCG2遺伝子解析：auto inhibitory domainの変異の有無

疾患関連変異なし(新規変異/変異なし)

他疾患

Yes

除外

No

PLAID/APLAID
疑い⁴⁾

疾患関連変異あり

部分欠失

PLAID
確定診断

点突然変異

APLAID
確定診断

- 1) 蒸発冷却で誘発される.Ice cube test陰性だが、揮発性冷却により陽性となる。
- 2) PLAIDは自然消退する鼻・耳・指の先端に発症する潰瘍性病変を認める。
APLAIDは水疱様病変を認め、繰り返す。
- 3) 反復性水疱症, 皮膚弛緩症, 間質性肺炎, 関節炎, 炎症性眼疾患/腸炎等を合併する。
- 4) 新規変異や疾患との関連が証明されていないものは専門家に相談する。

PLAID/APLAIDの治療

基本治療	<p>〈PLAID〉</p> <p>寒冷誘発刺激の回避:加齢と共に経験的に回避行動が定着し、誘発発症頻度は低下すると言われている。</p> <p>抗ヒスタミン薬:蕁麻疹の掻痒を改善するとともに、寒冷反応の重症度を低下させることが明らかになっている。</p> <p>〈APLAID〉</p> <p>抗ヒスタミン薬</p> <p>副腎皮質ステロイド（経口・外用）療法</p> <p>〈PLAID/APLAID共通〉</p> <p>免疫グロブリン補充療法:低γグロブリン血症・反復性感染に対して実施する。</p>
追加治療	<p>〈PLAID〉</p> <p>各合併症に対する治療（自己免疫疾患、アレルギー疾患）</p> <p>経口グリコピロニウム（国内は吸入製剤のみ） H1/H2blocker抵抗性の皮膚病変の掻痒に対して抗コリン作用による発汗抑制が有用であった報告あり。</p> <p>〈APLAID〉</p> <p>合併症に対する治療（関節炎、肺炎、腸炎等）</p> <p>生物学的製剤(抗TNF製剤, 抗IL-1製剤):ステロイド抵抗性の皮膚病変がある症例で有効もしくは部分的に有効であった報告あり。</p> <p>抗JAK製剤:移植を考慮した治療で投与されているが有効性は明らかではない。</p> <p>造血細胞移植:検討されているが未だ報告はなし</p>
留意事項	<p>いずれも疾患特異的な治療がなく、症例によって臨床症状や合併症、治療反応が異なることを十分考慮する。各症例の症状や重症度に応じた治療を検討し、必要時は専門家に相談する。</p>

＜疾患のご紹介＞ケルビズム

患者数

詳細な疫学調査や行われていないが、国内では、家族例・孤発例を含めて約 20 例の文献報告がある。

概要

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO 分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である

原因の解明

SH3BP2 遺伝子異常による機能獲得変異により発症し、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9 にミスセンス変異を認める (図 1) [1,2]。ケルビズムでの変異部位は、SH3BP2 蛋白の 415 位からの 6 アミノ酸 (RSPPDG 配列) に対応する。同部位は ADP-リボシル化酵素であるタンキラーゼの結合部位に相当する [3]。タンキラーゼは、RSPPDG 配列を認識して結合し、標的蛋白の分解を誘導する。同部位の SH3BP2 変異によりタンキラーゼの結合が阻害され、SH3BP2 蛋白の ADP リボシル化、ユビキチン化が阻害される。その結果、同蛋白の細胞内蓄積とその下流のシグナル (Syk, Src, Vav 等) の過剰活性化が生じ、破骨細胞への分化亢進すると推測されている[3,4]。

ケルビズムマウスモデルの解析で、Sh3bp2 P416R ノックインヘテロマウスでは上記の機序による破骨細胞の分化亢進が生じる[4,5]。また、ホモ変異マウスではそれに加えてマクロファージの活性化により TNF- α の過剰産生が見られ、肺・肝臓・関節・皮膚等にも炎症がみられる[4,6]。ヒトケルビズム患者では発熱や全身の炎症所見は認めないが、顎病変組織での TNF 発現・マクロファージの浸潤を認めており[5]、マウスモデル(ホモ変異マウス)の解析結果と合わせ、自己炎症性疾患の側面も有していると考えられている。

主な症状

無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部 (頬と顎) の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画の Cherub (智天使) を想起させることから、1938 年に Jones がケルビズム (cherubism) と命名した (図 2A,B) [7,8]。

通常は下顎骨が冒されるが (図 2C)、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響によ

り乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

主な合併症

病変の周囲への進展により気道閉塞や視覚障害を生じることがある。

主な治療法

顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。

治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗 TNF 製剤（アダリムマブ）、ビスホスホネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない [9,10,11,12]。

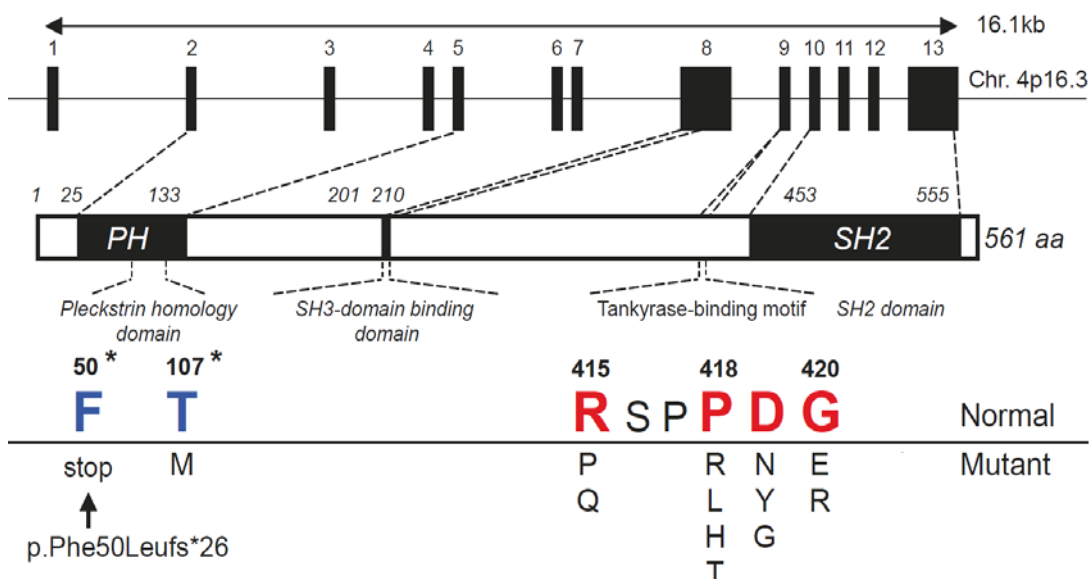


図 1

SH3BP2 遺伝子/蛋白の構造とケルビズム変異部位。典型的遺伝子変異はタンキラーゼ結合部位である RSPPDG 配列に認める。同部位以外の非典型的変異（*）の報告もある。文献 2 から改変引用。



図 2

A: 智天使（文献 3 より引用）。B, C: ケルビズム患者の顔貌（B）と CT 画像（C）（文献 2 より引用）

担当

土居岳彦、大西秀典、向井知之、川邊紀章

参考文献

1. Ueki Y: Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet.* 28:125-126, 2001.
2. Noriaki Shoji, et al. Cherubism. *Human Pathobiochemistry, From Clinical Studies to Molecular Mechanisms.* 189-200, 2019. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-981-13-2977-7>
3. Levaot N, et al. Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. *Cell.* 2011 Dec 9;147(6):1324-39.
4. Ueki Y: Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 "cherubism" mice. *Cell.* 128:71-83, 2007
5. Mukai T, et al. SH3BP2 cherubism mutation potentiates TNF- α -induced osteoclastogenesis via NFATc1 and TNF- α -mediated inflammatory bone loss. *J Bone Miner Res.* 2014 Dec;29(12):2618-35.
6. Yoshitaka T, et al. Enhanced TLR-MYD88 signaling stimulates autoinflammation in SH3BP2 cherubism mice and defines the etiology of cherubism. *Cell Rep.* 2014 Sep 25;8(6):1752-1766.
7. Jones WA: Familial multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 17:946-950, 1933.
8. Jones WA: Further observations regarding familial multilocular cystic

- disease of the jaws. Br J Radiol 11:227-240, 1938.
9. Kadlub N et al: The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. J Bone Miner Res. 30:878-85, 2015
 10. Hero M et al: Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism—clinical, radiological and histological findings in two children. Bone. 52:347-53, 2017
 11. Pagnini I et al: Ineffectiveness of tumor necrosis factor- α inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. Clin Exp Rheumatol. 29:147, 2011.
 12. Ricalde P et al: A paradigm shift in the management of Cherubism? A preliminary report using imatinib. J Oral Maxillofac Surg. 77:1278.e1-1278.e7, 2019.
 13. Beaman FD: Imaging characteristics of cherubism. AJR Am J Roentgenol 182:1051-4, 2004.

<診療フローチャート>ケルビズム Cherubism

概要・特徴

ケルビズム (OMIM 118400) は、小児期に発症するまれな良性の顎顔面骨腫瘍 (WHO分類 4th, 2017) で、両側性対称性に上下顎領域に発症し、線維性炎症性組織の増殖による顔面の膨張と破骨細胞の過剰活性化による顎骨の破壊を特徴とする自己炎症性骨疾患である。

発症年齢

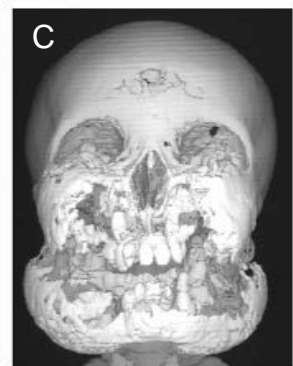
出生時に異常はなく、2歳から7歳の間で発症する。発症率に性差なし。

臨床症状

- ・無痛性かつ対称性の顎骨膨隆に伴う顔面下部（頬と顎）の膨満とそれに伴う皮膚の伸展から虹彩の下に強膜の細線が露出される。あたかも目が天を見上げている様な特異顔貌が、ルネサンス絵画のCherub（智天使）を想起させることから、1938年にJonesがケルビズム（cherubism）と命名した（下図）。
- ・通常は下顎骨が冒されるが、60%の患者で上顎骨も冒され、骨病変の影響により乳歯の早期喪失や永久歯の歯列不正を生じる。45%の患者で発症初期に下顎や頸部のリンパ節腫脹を認める。発熱は通常見られず、病変は顔面に限局する。
- ・臨床症状の程度は、軽度なものから、重度の上下顎の膨隆に伴う呼吸・視力・発語・嚥下の問題を伴うものまで様々である。

遺伝子異常

- ・*SH3BP2* 遺伝子異常による機能獲得変異で、常染色体優性遺伝形式をとる。通常、Exon9にミスセンス変異を認める。



A: 智天使。B, C: ケルビズム患者の顔貌 (B) とCT画像 (C)。

ケルビズム診断フローチャート

1. 両側性豊頬（天使様顔貌）、両側性（上）下顎骨膨隆
2. 不正咬合、乳歯の早期喪失、永久歯の萌出異常
3. エックス線学的検査による（上）下顎骨の両側性多房性透過像

上記1および2の典型的な臨床的所見が認められたら上記3のエックス線学的検査を行い、その所見を元にケルビズムを疑う。

発症初期や軽度の症例では、上記1および2の臨床所見からケルビズムを疑うことが困難な場合があり、他目的のエックス線学的検査によって発見される場合もある。

鑑別疾患

線維性骨異形成症/MaCune-Albright症候群、基底細胞母斑症候群/Gorlin症候群、歯原性・非歯原性顎骨腫瘍、など。いずれも典型例は片側性。



SH3BP2 遺伝子検査

変異あり(※)



確定(Definite)

変異なし



顎骨病変を示す
他の疾患を除外



他に該当する疾患
がない場合

準確定 (probable)

※典型例では、exon9にミスセンス変異を認める。タンキラーゼ結合部位であるRSPPDG配列にミスセンス変異を有する。

ケルビズムの治療

- 顎骨膨隆は成長とともに進行するが思春期以降は停止するため、重篤な機能障害を起こさなければ外科的処置を行わずに経過観察を行う場合も多い。
- 幼少期に発症し、顔面の変形や歯列不正などが想定されるため、口腔外科医と矯正歯科医との密接な連携による治療が必要である。
- 治療は、病変拡大に伴う顎骨破壊を防ぐための外科手術が行われる。反復性の場合、外科手術が複数回行われることもある。顎骨の変形が著しい場合は、成長終了後に顎骨形成術が必要になる。
- 非外科的治療として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）、抗TNF製剤（アダリムマブ）、ビスホスフォネート、イマチニブなどを用いた治療報告が散見されるが、有用性は明らかでない。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャートの改定について

家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever : FMF）は、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症性疾患である。1997 年、国際家族性地中海熱研究会（International FMF Consortium）は、詳細な連鎖解析によって責任遺伝子 *MEFV* を同定し、その遺伝子産物を pyrin と命名した。ほぼ同時期に、フランス家族性地中海熱研究会（French FMF Consortium）によっても同様の結果が報告されている。当初、FMF は常染色体劣性遺伝形式をとると報告されたが、優性遺伝形式を呈する家系や、*MEFV* 遺伝子に変異を認めない症例も報告されている。又、患者と同じ遺伝子型を持つ無症状家族の存在も稀ではない。最近では、*MEFV* 遺伝子変異を原因とするものの、全く異なる炎症病態を呈する疾患も報告されており、FMF とこれらの疾患を包括する pyrin 関連自己炎症性疾患という概念も提唱されている。以上の事実は、FMF が一般的な遺伝性疾患の概念に収まらない疾患であり、遺伝子解析のみによる診断が不可能である事を示唆している。又、FMF の診断は Tel-Hashomer criteria による臨床的診断が基本であり、これまでの臨床的エビデンスの殆どがこの基準を用いて形成されてきた事実を強く認識すべきである。

本邦に於いては、2009 年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」による全国調査が行われ、FMF 患者の遺伝子型・臨床型の特徴が報告された。海外症例の多くが保有する exon10 変異（M680I、M694V、V726A）は確認されず、本邦の exon10 変異は M694I にほぼ限定されており、その保有率も 55.4%と低かった。一方、31.3%の症例が exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を有していた。FMF の発作は典型発作と非典型（不完全型）発作に分類されるが、M694I 保有症例では典型的な発作を認める一方、非典型的な症状を呈する症例の多くが exon1/2/3 の多型を保有していた。この結果より、本邦に於ける FMF 診断の留意点が明らかとなった。

- ① 本邦 FMF 症例に於ける exon10 変異の保有率は海外に比べると低い。しかし、exon10 変異の平均アレル頻度が 0.1%未満であるにも関わらず、FMF 患者の過半数はこの変異を保有している。加えて、exon10 変異保有患者では典型的な発作を認める頻度が高く、その診断的意義は大きい。
- ② 本邦 FMF 症例に於いては、exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q）、exon3（R202Q、G304R、P369S、R408Q）の多型を認める割合が多い。しかし、これら多型の平均アレル頻度は数%以上であり、E148Q では 20%を超えている。又、これら多型を保有する症例で認められる発作は非典型的である場合が多い。以上より、これら多型が病態に関与する可能性は否定出来ないものの、その保有自体をもって診断の根拠とする事は不適切である。

以上を踏まえ、本邦 FMF 患者用の診断基準（初版）が作成され、主症状である特徴的な周期性発熱発作に加え、漿膜炎、滑膜炎などの随伴症状を認めるか、コルヒチンによる発作の改善を認める場合に FMF 典型例と診断される事となった。非典型的な症状を呈する症例に関してはコルヒチンの有効性によって非典型例の診断を下す事となるが、どのような症状をまで非典型的な発作に含めるのか、コルヒチンの有効性をどう評価するのか、等に関する基準が曖昧であった。又、遺伝子解析は exon10 変異を確認した場合にのみ意義がある形となっているが、診断根拠とならない多型をフローチャートに記載したため、臨床現場に混乱を生じている現状がある。

今回、本邦に於ける FMF 診断基準を明確化する事を目的として、非典型的な発作やコルヒチン有効性に関する記載を厳格化し、診断根拠とならない多型の記載を削除する事となった。この改定により、臨床現場の混乱が解消される事を期待するものである。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート使用の手引き

FMF の診断は EULAR Recommendations で指導されているように臨床所見を基本とすべきであるが、FMF で認められる症状は広く他疾患にも認められるものである。どの様な症例に対して FMF を疑うべきかという問いに明確な答えはないが、典型的な FMF 症例の特徴を知る事は診断プロセスの一助となる。又、FMF の診断に於いて何よりも優先するのは「他疾患の除外」であり、盲目的にフローチャートに従うのではなく、非典型的な症状を認める症例に対しては何度でも診断プロセスをやり直すべきである。ここでは、診断フローチャートの有効活用を目的として典型的な FMF の症状・所見を解説する。

<症状>

①発症年齢

FMF の発症に性差は無く、60～70%が 10 歳以下、90%が 20 歳以下で発症する。本邦では 5 歳以下の発症例が少なく成人発症例が比較的多い傾向がある。

②発熱

発熱はほぼ必発の症状であり、突然高熱を認めて半日から 3 日間持続し、特に投薬しなくとも自然に解熱する。間欠期は無症状である事が原則であり、発作間隔は通常 2-6 週間で 4 週間毎が典型的である。感染や外傷、ストレスなどが発作の引き金になる事もあり、女性患者では約半数が生理周期に一致する。

③腹膜炎

腹膜炎による激しい腹痛が大多数の患者に認められ、1-3 日間程度持続し自然に軽快する。時に急性腹症との鑑別が困難であり、虫垂切除や胆嚢切除を受ける患者も存在する。

④胸膜炎

胸膜炎による胸痛は約 20%の患者に認められ、咳嗽や呼吸苦などの症状を認める他、胸水の貯留を認める事もある。

⑤関節炎

関節炎や関節痛の合併は諸外国の報告では高頻度であるが、本邦では比較的少ない。下肢の大関節（股関節・膝関節・足関節）の単関節炎として発症する事が多く、基本的に非破壊性である。

⑥その他

漿膜炎の炎症として心膜炎や精巣漿膜炎が認められる事があり、下肢（特に足関節周囲や足背）に丹毒様紅斑を認める。下肢に労作時の筋痛を認める事もあり、稀に無菌性の髄膜炎を発症する事もある。

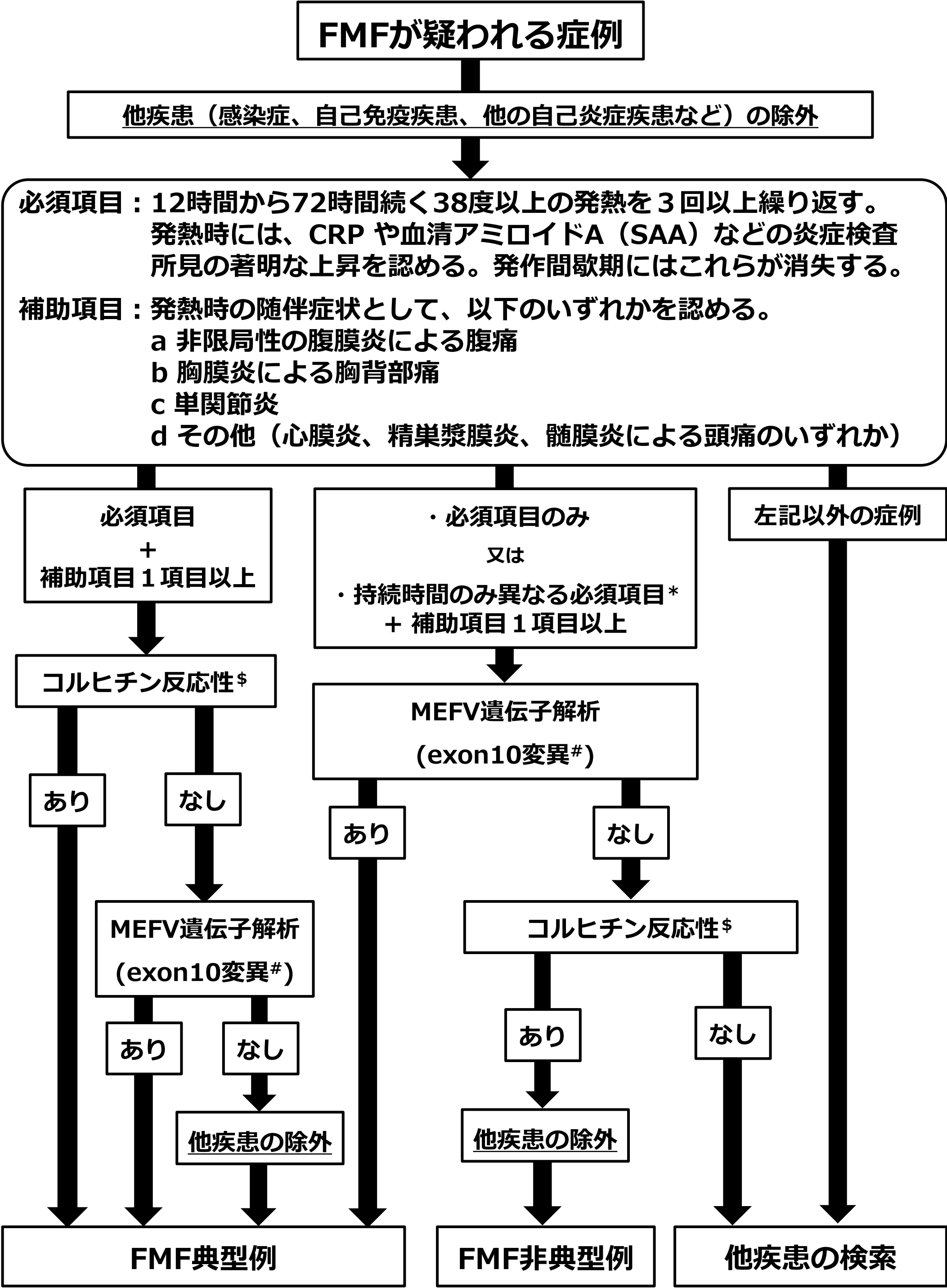
<検査所見>

発作時には好中球を主体とする白血球増多、赤沈の亢進、CRP の上昇、血清アミロイド A の上昇など一般的な炎症反応が認められるが、FMF に特異的な検査所見は無い。白血球は増加するものの核の左方移動は認められず、プロカルシトニンも上昇しない。症状の程度と検査値に有意な相関は認められず、これら 炎症所見は間欠期には原則的に陰性化する。

<コルヒチンへの反応性>

典型的な FMF 症例に対するコルヒチンの効果は劇的であり、副作用による内服困難例を除く多くの症例ではコルヒチンのみで発作のコントロールが可能である。

家族性地中海熱（FMF）診断フローチャート案



令和2年4月23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 内村 直尚 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 西小森 隆太・ニシコモリ リュウタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	久留米大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・名誉教授
(氏名・フリガナ) 平家 俊男・ヘイケ トシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	京都大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	京都大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 八角 高裕・ヤスミ タカヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年2月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学
所属研究機関長 職 名 国立大学法人筑波大学長
氏 名 永田 恭介 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 高田英俊・タカダ ヒデトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	筑波大学附属病院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2 年 1月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 窪田 吉信



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 秀一・イトウ シュウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 久留米大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 内村 直尚



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 井田 弘明・イダ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	久留米大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

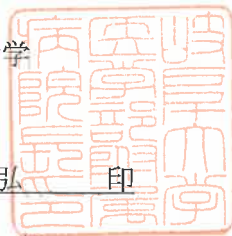
令和2年3月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岐阜大学

所属研究機関長 職 名 医学部附属病院長

氏 名 吉田 和弘 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院新生児集中治療部 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 大西 秀典 ・ オオニシ ヒデノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学大学院医学系研究科 医学研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

○その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 関西医科大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 友田 幸一 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 神戸直智・カンベナオトモ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	関西医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	関西医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 和歌山県立医科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 宮下和久 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 金澤伸雄・カナザワノブオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	和歌山県立医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	和歌山県立医科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 濱田 州博 印

次の職員の令和 元 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 ・ 講師
(氏名・フリガナ) 重村 倫成 ・ シゲムラ トモナリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 1月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 山崎 光悦 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 谷内江 昭宏・ヤチエ アキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 吉 澤 靖 之 印

次の職員の令和 元 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 森尾 友宏 ・ モリオ トモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	東京医科歯科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	東京医科歯科大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容：)

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 生体防御系内科部免疫科・診療部長
(氏名・フリガナ) 河合 利尚 ・カワイ トシナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 佐野 輝 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・客員研究員
(氏名・フリガナ) 武井 修治 ・ タケイ シュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 竹之下 誠一



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 右田 清志・ミギタ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 2 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 膠原病リウマチ痛風センター ・ 講師
(氏名・フリガナ) 宮前 多佳子 ・ ミヤマエ タカコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

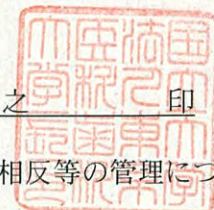
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 吉 澤 靖 之 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科 小児地域成育医療学講座・寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 金 兼 弘 和 (カネガネ ヒロカズ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

令和2年 3月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 防衛医科大学校

所属研究機関長 職名 学校長

氏名 長谷 和生



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科学講座 教授
- (氏名・フリガナ) 野々山 恵章 ノノヤマ シゲアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	防衛医科大学校	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	防衛医科大学校	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 吉 澤 靖 之



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授
(氏名・フリガナ) 今井 耕輔 (イマイ コウスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

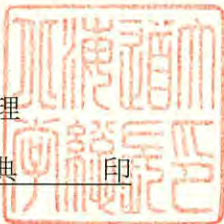
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 北海道大学
所属研究機関長 職 名 総長職務代理
氏 名 笠原 正典 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究院・准教授
- (氏名・フリガナ) 山田 雅文・ヤマダ マサフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	北海道大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■	□	■	北海道大学	□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 2月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 笹原 洋二 ・ ササハラ ヨウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020 年 2 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 病院・助教
(氏名・フリガナ) 土居 岳彦・ドイ タケヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	広島大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所 小児慢性特定疾病情報室・室長
(氏名・フリガナ) 盛一 享徳・モリイチ アキノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 公益財団法人かずさDNA研究所
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 大石 道夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 副所長 兼 ゲノム事業推進部長
(氏名・フリガナ) 小原 収 ・ オハラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	かずさDNA研究所倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

令和2年 2月 20日

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 久保 千春



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児科 助教
(氏名・フリガナ) 石村 匡崇 (イシムラ マサタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	■	□	■	九州大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	□	■	□		□

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・助教
- (氏名・フリガナ) 井澤 和司・イザワ カズシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。