

**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**

自己炎症性疾患の診療体制の整備、移行期医療に関する研究

研究代表者	西小森隆太	久留米大学・医学部小児科・教授
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究分担者	石村匡崇	九州大学・九州大学病院総合周産期母子医療センター（小児科）・助教
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授
研究分担者	今井耕輔	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 茨城県小児・周産期地域医療学講座・寄附講座准教授
研究分担者	大西秀典	岐阜大学・大学院医学系研究科・医学部・准教授
研究分担者	岡田 賢	広島大学・大学院医系科学研究科・教授
研究分担者	金澤伸雄	兵庫医科大学・医学部皮膚科学・主任教授
研究分担者	金兼弘和	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授
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	川上 純	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究分担者	神戸直智	京都大学・大学院医学研究科皮膚科学・特定准教授
研究分担者	岸田 大	信州大学・医学部附属病院・助教
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	杉浦一充	藤田医科大学・医学部・教授
研究分担者	高田英俊	筑波大学・医学医療系・教授
研究分担者	武井修治	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	野々山恵章	防衛医科大学校・医学教育部医学科小児科学講座・教授
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・名誉教授
研究分担者	右田清志	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・医学部・准教授
研究分担者	向井知之	川崎医科大学・医学部リウマチ・膠原病学・准教授
研究分担者	盛一享徳	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	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合科 発生発達病態学分野・教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・准教授
研究分担者	山田雅文	北海道大学・大学院医学研究院小児科学教室・准教授
研究分担者	和田泰三	金沢大学・医薬保健研究域医学系小児科・教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部小児科・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部感染制御部・講師
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院 小児科・助教
研究協力者	幸伏寛和	九州大学・九州大学病院 総合周産期母子医療センター（小児科）・医員
研究協力者	藺田素史	九州大学・大学院医学研究院 成長発達医学・大学院生
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・九州大学病院 小児科・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学病院・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学病院・医科診療医
研究協力者	津村弥来	広島大学・大学院医系科学研究科・研究員

研究協力者	佐倉文祥	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	江藤昌平	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	野間康輔	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	市川貴規	信州大学・医学部附属病院・助教
研究協力者	川邊紀章	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学分野・准教授
研究協力者	守田吉孝	川崎医科大学・医学部リウマチ膠原病学・教授
研究協力者	福島紘子	筑波大学・医学医療系小児科学・講師
研究協力者	今川和生	筑波大学附属病院・講師
研究協力者	古賀智裕	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究協力者	白木真由香	岐阜大学・医学部附属病院小児科・医員
研究協力者	門脇紗織	岐阜大学・医学部附属病院小児科・医員
研究協力者	小野寺雅史	国立成育医療研究センター・遺伝子細胞治療推進センター・センター長
研究協力者	内山 徹	国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部・室長
研究協力者	石川尊士	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・専門修練医
研究協力者	岡井真史	国立成育医療研究センター・生体防御系内科部免疫科・専門修練医
研究協力者	日衛嶋栄太郎	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・医員
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	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	前田浩一	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	宮本由可子	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科育成医学(小児科)講座・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	葉山惟大	日本大学・医学部板橋病院皮膚科学分野・助教
研究協力者	国本佳代	和歌山県立医科大学・皮膚科・助教
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・小児科学講座・助教
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・小児科学講座
研究協力者	竹崎俊一郎	北海道大学病院・小児科・医員
研究協力者	植木将弘	北海道大学病院・小児科・医員
研究協力者	信田大喜子	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	大畑央樹	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	シェイア アブドラフ	北海道大学・大学院医学院小児科学教室・大学院生
研究協力者	伊藤莉子	京都大学・大学院医学研究科皮膚科学・大学院生
研究協力者	松田智子	関西医科大学・皮膚科学講座・医員
研究協力者	佐藤秀三	福島県立医科大学・医学部・講師
研究協力者	山崎雄一	鹿児島大学病院・小児診療センター小児科・助教

## 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。日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）と連携、保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める必要がある。また、JSIADと連携、WEBでの医師からの患者相談、コンサルト事業を推進する。地域に根ざした小児から成人まで対応する診療の実現のため、自己炎症性疾患の移行期医療ガイドの作成を目指す。患者アンメットニーズを拾い把握するため厚生労働省“難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究”班（代表、宮前多佳子）と連携、診療体制整備を行う。

今年度は、JSIADと連携して、保険診療による遺伝子解析結果に対して専門グループによるサポートや、WEBでの医師からの患者相談、コンサルト事業を継続して行った。小児・成人をシームレスに診療できる体制構築のため、クリオピリン関連周期熱症候群と家族性地中海熱の移行医療の指針、遺伝に関するガイドを作成した。アンメットニーズを拾い把握するため、宮前班と連携して調査票の検討等を行った。

## 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。日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）と連携、保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める必要がある。地域に根ざした小児から成人まで対応する診療の実現のため、自己炎症性疾患の移行期医療ガイドの作成を目指す。また患者アンメットニーズを拾い上げるため検討を行う。

## B. 研究方法

JSIADと連携して保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める。令和2年8月班会議においてクリオピリン関連周期熱症候群と家族性地中海熱との移行医療の指針案、遺伝に関するガイド案を作成することとした。小委員会で案を作成し、令和3年2月班会議で決定する。宮前班と連携して、アンメットニーズを拾い上げるための方法を検討する。

### （倫理面への配慮）

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。

## C. 研究結果

JSIAD と連携して、保険診療による遺伝子解析結果に対して専門グループによるサポートや、WEB での医師からの患者相談、コンサルト事業を継続して行った。

各疾患担当グループにおいて、クリオピリン関連周期熱症候群と家族性地中海熱の移行医療の指針案、遺伝に関するガイド案を作成した。その後、令和3年2月の班会議で討議し作成が完了した（資料1-3）。宮前班と連携し、小児と成人患者では調査票を分けることが必要と考えられ、それぞれに適した調査票についての検討を行った。

## D. 考察

今年度は予定どおり、JSIAD と連携して、保険診療による遺伝子解析結果に対して専門グループによるサポートや、WEB での医師からの患者相談、コンサルト事業を行った。移行期医療に関する3つのガイドが作成された。他の自己炎症性疾患についても移行医療ガイドを作成していく必要がある。アンメットニーズを拾い上げるための調査票に関して引き続き検討が必要と考えられた。

## E. 結論

JSIAD と連携して診療体制の整備を行った。クリオピリン関連周期熱症候群と家族性地中海熱の移行医療の指針、遺伝に関するガイドを作成した。アンメットニーズを拾い上げるための検討を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Akiyama M, De Vita V, Sugiura K. Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AiKD). *Front Immunol.* 2020;11:1753.
2. Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, Kambe N, Kokolakis G, Krause K. Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00091.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE, Tangye SG. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81.
4. Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Ida H. Clinical and Genetic Analysis of 22 Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever: An Examination of MEFV and 10 Other Genes Related to Autoinflammatory Syndromes. *Intern Med.* 2020;59(11):1373-8.
5. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. *Circ J.* 2020;84(2):299-359.
6. Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
7. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Oka K, Tsuchiya-Suzuki A, Ichikawa T, Shimojima Y, Sekijima Y. Triggering factors for febrile attacks in Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):76-9.
8. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I, Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1492-9.
9. Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. *J Clin Rheumatol.*

2020;26(2):60-2.

10. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):905-9.

11. Okano T, Imai K, Naruto T, Okada S, Yamashita M, Yeh TW, Ono S, Tanaka K, Okamoto K, Tanita K, Matsumoto K, Toyofuku E, Kumaki-Matsumoto E, Okamura M, Ueno H, Ogawa S, Ohara O, Takagi M, Kanegane H, Morio T. Whole-Exome Sequencing-Based Approach for Germline Mutations in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2020;40(5):729-40.

12. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem*. 2020;66(4):525-36.

13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*.

2020;40(1):24-64.

14. Yamazaki S, Shimbo A, Akutsu Y, Takase H, Morio T, Mori M. Importance of pediatric rheumatologists and transitional care for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective series of 9 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):26.

15. Yasumura J, Shimizu M, Toma T, Yashiro M, Yachie A, Okada S. Clinical Significance of Serum Soluble TNF Receptor I/II Ratio for the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome From Other Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:576152.

16. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umabayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021.

## 2. 学会発表

1. 西小森隆太. インターフェロノパチー. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020.2.15 (東京)
2. 西小森隆太. 家族性地中海熱アップデート. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.9.3 (web開催)
3. 西小森隆太. 自己炎症性疾患：自然免疫

系の遺伝性炎症性疾患 脊椎関節炎との接点. 第30回日本脊椎関節炎学会. 2020.9.26 (web開催)

4. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝剛, 田中孝之, 東口素子, 加藤健太郎, 宮本尚幸, 伊佐真彦[西谷], 仁平寛士, 柴田洋史, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 西小森隆太. 免疫疾患の遺伝的背景 新規機能解析系による MEFV バリエントの病原性評価・分類の試み. 第 43 回日本臨床免疫学会総会. 2020.10.15-17 (web 開催)

#### 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