

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全国診療体制整備、移行医療体制の構築、
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	小原 收	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	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	宮本尚幸	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	ジェイマ 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。本研究では自己炎症性疾患の診療において質の高い医療の提供することを目的として、今年度は以下の4つを行った。

- 1) 診療体制整備・移行期医療の指針作成、
- 2) 患者登録システムの推進・全国調査、
- 3) 診療ガイドライン/フローチャート作成
- 4) 遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫系遺伝子異常を原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。平成 29-令和元年度“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”班で、診療体制整備、患者登録システム構築、診療ガイドライン/フローチャートの作成・改訂、を行った。具体的には、①2017年12月Mindsベースの自己炎症性疾患診療ガイドライン2017発刊、②日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）と連携し保険診療による遺伝子検査体制整備、③WEBに医師への相談窓口を開設、④保険未収載遺伝子の研究による遺伝子解析系の構築を開始、④難病プラットフォームでの患者登録体制を構築、⑤Blau症候群、クリオピリン関連周期熱症候群で実数把握の完了、⑥慢性再発性多発性骨髄炎では全国疫学調査を開始、⑦エビデンスの乏しい超稀少疾患での診療フローチャート作成、を行った。しかし、ガイドライン未整備疾患の存在、保険診療未対応遺伝子の解析体制の未完成、患者登録・非遺伝性疾患の全国疫学調査等が未達成である。以上の問題を解消また新しい課題に取り組むべく、1) 保険診療で行えない同疾患の遺伝子解析体制構築、2) 国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦の遺伝子診断ガイドライン作成、3) 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、4) 難病プラットフォームによる患者登録、5) 新規疾患を含めた診療ガイドライン/フローチャート作成・改訂、6) 移行期医療指針の提案、7) 各成果の自己炎症性疾患WEBサイト掲載による疾患啓発、を行う。さらに難病プラットフォームを活用し、患者アンメットニーズ等のエビデンスを前方視的に集積、診療ガイドライン/フローチャートへ反映させる。

本研究の特色・独創的な点として、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科・内科・皮膚科医師等と疫学統

計の専門家が研究分担者として加わっている。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/フローチャートの作成が可能である。また患者情報・検体により、他の横断的・探索的・創薬の研究班と連携し、自己炎症性疾患の診療エビデンスの構築のみならず、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

今年度、本研究では以下の4つを行う。

- 1) 診療体制整備・移行期医療の指針作成、
- 2) 患者登録システムの推進・全国調査、
- 3) 診療ガイドライン/フローチャート作成
- 4) 遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

(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

- 1) 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

日本免疫不全・自己炎症学会（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、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）と連携して調査票の検討等を行った。

2) 患者登録システムの推進・全国調査
ブラウ症候群の全国調査を行い、本邦の50症例の臨床像をまとめ、論文報告することができた（Matsuda, Ann Rheum Dis. 2020）。また ADA2 欠損症についても本邦に8人の患者が確認され、その臨床症状ならびに病態に関する報告を行った（Nihira, J Allergy Clin Immunol. 2021）。慢性再発性多発性骨髄炎の全国調査についても1次調査が終わり、2次調査中である。クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査も継続中である。また、難病プラットフォームへの患者登録を本格的に開始することができた。

3) 診療ガイドライン/フローチャート作成

化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（PAPA 症候群）、中條・西村症候群、A20 ハプロ不全症の診療ガイドライン作成を開始し、スコープが完成した。既存の診療ガイドラインに関しての見直しを行い、家族性地中海熱、周期性発熱・アフタ性口

内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（PFAPA 症候群）に関しては改訂が必要と判断し、改訂のためのスコープを作成した。

また、PAAND、NLRP1 異常症の診療フローチャートを作成した。

4) 遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

厚生労働省“難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究”班と連携し、*NLRP3* 遺伝子の変異情報の集積、検体検査に関する制度管理についての検討を行った。また遺伝子検査結果に関する解釈について、専門家でのコンセンサスを得るために、それぞれの遺伝子解析結果に対する解釈の情報を収集した。

D. 考察

自己炎症性疾患の診療体制の整備をすすめ、小児・成人をシームレスに診療するための移行医療指針の作成を行うことができた。全国調査に関しても順調に進行中である。難病プラットフォームへの患者登録を本格的に開始することができ、今後引き続き患者登録を推進していく必要がある。遺伝子変異の集積は進んでいるが、遺伝子変異の結果解釈に関して、専門家の間でも解釈や表現が異なるものに関しては、今後コンセンサスを得ていく必要がある。

E : 結論

1) 診療体制整備・移行期医療の指針作成、
2) 患者登録システムの推進・全国調査、
3) 診療ガイドライン/フローチャート作成、
4) 遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究に関

して、令和2年度は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. Akagi T, Mukai T, Mito T, Kawahara K, Tsuji S, Fujita S, Uchida HA, Morita Y. Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).

2. Akiyama M, De Vita V, Sugiura K. Editorial: Autoinflammatory Keratinization Disease (AiKD). *Front Immunol.* 2020;11:1753.

3. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, Dorgham K, Philippot Q, Rosain J, Béziat V, Manry J, Shaw E, Haljasmägi L, Peterson P, Lorenzo L, Bizien L, Trouillet-Assant S, Dobbs K, de Jesus AA, Belot A, Kallaste A, Catherinot E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Le Pen J, Kerner G, Bigio B, Seeleuthner Y, Yang R, Bolze A, Spaan AN, Delmonte OM, Abers MS, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Piemonti L, Ciceri F, Bilguvar K, Lifton RP, Vasse M, Smadja DM, Migaud M, Hadjadj J, Terrier B, Duffy D, Quintana-Murci L, van de Beek D, Roussel L, Vinh DC, Tangye SG, Haerynck F, Dalmau D, Martinez-Picado J, Brodin P, Nussenzweig MC, Boisson-Dupuis S, Rodríguez-Gallego C, Vogt G, Mogensen TH, Oler AJ, Gu J, Burbelo PD, Cohen JI, Biondi A, Bettini LR, D'Angio

M, Bonfanti P, Rossignol P, Mayaux J, Rieux-Laucat F, Husebye ES, Fusco F, Ursini MV, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Castagnoli R, Montagna D, Licari A, Marseglia GL, Duval X, Ghosn J, Tsang JS, Goldbach-Mansky R, Kisand K, Lionakis MS, Puel A, Zhang SY, Holland SM, Gorochov G, Jouanguy E, Rice CM, Cobat A, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Casanova JL. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515).

4. 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.

5. 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.

6. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Furukawa K, Sasaki D, Miura K, Yanagihara K, Moriuchi H, Kawakami A. Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):e85-e7.

7. Endo Y, Koga T, Hara K, Furukawa K, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Migita K, Kawakami A. The possession of exon 2 or

- exon 3 variants in the MEFV gene promotes inflammasome activation in Japanese patients with familial Mediterranean fever with a heterozygous exon 10 mutation. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):49-52.
8. Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Sasaki D, Yanagihara K, Kawakami A. Successful hydroxychloroquine treatment for familial Mediterranean fever in a Japanese patient with concurrent systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(4):903-5.
9. Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Takenaka M, Kawakami A. Successful canakinumab treatment for activated innate response in idiopathic Castleman's disease with multiple heterozygous MEFV exon 2 variants. *Clin Immunol.* 2020;219:108547.
10. Fujii K, Takahashi T, Matsuyama K, Fujii A, Mizutani Y, Ohnishi H, Seishima M. Impetigo herpetiformis with a CARD14 Thr79Ile variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Dermatol.* 2020;47(3):e84-e5.
11. 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.
12. Fukushima H, Iwata Y, Watanabe S, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. TAK-242 ameliorates contact dermatitis exacerbated by IL-36 receptor antagonist deficiency. *Sci Rep.* 2020;10(1):734.
13. Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, Ishimura M, Ohga S. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2071-4.e5.
14. 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.
15. Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, Yamanaka H, Honda M. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):481.
16. Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Kadowaki S, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Hiejima E, Izawa K, Matsubayashi T, Matsumoto K, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Kanegane H, Fukao T. Immunophenotyping of A20

- haploinsufficiency by multicolor flow cytometry. *Clin Immunol.* 2020;216:108441.
17. Kanazawa N. Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds. *Front Immunol.* 2020;11:475.
18. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Takeda H, Sawasaki T, Koga T, Kawakami A, Yachie A, Migita K, Yoshiura KI, Urano T, Masumoto J. KN3014, a piperidine-containing small compound, inhibits auto-secretion of IL-1 β from PBMCs in a patient with Muckle-Wells syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):13562.
19. Katsuo K, Honda T, Kaku Y, Nishitani-Isa M, Honda Y, Yasumi T, Kabashima K. Pyoderma gangrenosum associated with chronic recurrent multifocal osteomyelitis as a possible paradoxical reaction to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Dermatol.* 2020;47(8):e283-e4.
20. 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.
21. Kishida D, Yazaki M, Nakamura A, Tsuchiya-Suzuki A, Shimojima Y, Sekijima Y. Late-onset familial Mediterranean fever in Japan. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):564-7.
22. Kishimoto I, Nguyen CTH, Kambe N, Ly NTM, Ueki Y, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Circulating intermediate monocytes produce TARC in sarcoidosis. *Allergol Int.* 2020;69(2):310-2.
23. Kiyota M, Oya M, Ayano M, Niino H, Iwasaki T, Fujiwara M, Oda Y, Fujimoto K, Ida H. First case of pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis complicated by amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):e41-e3.
24. Koga T, Sato S, Mishima H, Migita K, Endo Y, Umeda M, Sumiyoshi R, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):35-41.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K, Kawamura M, Fujii A, Shu E, Ohnishi H, Seishima M. Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol. *J Dermatol.* 2020;47(7):e262-e3.
29. Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Akarcan SE, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Casanova JL, Puel A, Fukao T. The IL1RN Mutation Creating the Most-Upstream Premature Stop Codon Is Hypomorphic Because of a Reinitiation of Translation. *J Clin Immunol.* 2020;40(4):643-5.
30. Nakajima D, Kawashima Y, Shibata H, Yasumi T, Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Ohara O. Simple and Sensitive Analysis for Dried Blood Spot Proteins by Sodium Carbonate Precipitation for Clinical Proteomics. *J Proteome Res.* 2020;19(7):2821-7.
31. 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.
32. Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):14772.
33. Sakai T, Matsuda-Hirose H, Shimada H, Sugiura K, Hatano Y. Generalized pustular psoriasis-like drug eruption manifested by systemic glucocorticosteroid in a patient without IL36RN mutation or an immunological disorder. *Eur J Dermatol.* 2020;30(2):183-4.
34. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umabayashi H, Okura Y, Kinjo N, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Mohri M, Yashiro M, Yasumura J, Wakiguchi H, Mori M. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):2.
35. 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.
36. Takada S, Saito MK, Kambe N. Blau Syndrome: NOD2-related systemic autoinflammatory granulomatosis. *G Ital*

- Dermatol Venereol.* 2020;155(5):537-41.
37. Takeuchi I, Kawai T, Nambu M, Migita O, Yoshimura S, Nishimura K, Yoshioka T, Ogura M, Kyodo R, Shimizu H, Ito S, Kato M, Onodera M, Hata K, Matsubara Y, Arai K. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency complicated with Crohn's disease-like enterocolitis and Takayasu arteritis: A case report. *Clin Immunol.* 2020;217:108495.
38. 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.
39. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):841-5.
40. Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):20149.
41. Yamagishi M, Ohara O, Shirasaki Y. Microfluidic Immunoassays for Time-Resolved Measurement of Protein Secretion from Single Cells. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2020;13(1):67-84.
42. 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.
43. 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.
44. Yoshida Y, Takeshita S, Kawamura Y, Kanai T, Tsujita Y, Nonoyama S. Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2020;87(6):998-1004.
45. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Sabli IKD, Hodeib S, Korol C, Rosain J, Bilguvar K, Ye J, Bolze A, Bigio B, Yang R, Arias AA, Zhou Q, Zhang Y, Onodi F, Korniotis S, Karpf L, Philippot Q, Chbihi M, Bonnet-Madin L, Dorgham K, Smith N, Schneider WM, Razoooky BS, Hoffmann HH, Michailidis E, Moens L, Han JE, Lorenzo L, Bizien L, Meade P, Neehus AL, Ugurbil AC, Corneau A, Kerner G, Zhang P, Rapaport F, Seeleuthner Y, Manry J, Masson C, Schmitt Y, Schlüter A, Le Voyer T, Khan T, Li J, Fellay J, Roussel L, Shahrooei M, Alosaimi MF, Mansouri D, Al-Saud H, Al-Mulla F, Almourfi F, Al-Muhsen SZ, Alsohime F, Al Turki S, Hasanato R, van de Beek D, Biondi A, Bettini LR, D'Angio M,

Bonfanti P, Imberti L, Sottini A, Paghera S, Quiros-Roldan E, Rossi C, Oler AJ, Tompkins MF, Alba C, Vandernoot I, Goffard JC, Smits G, Migeotte I, Haerynck F, Soler-Palacin P, Martin-Nalda A, Colobran R, Morange PE, Keles S, Çölkesen F, Ozcelik T, Yasar KK, Senoglu S, Karabela Ş N, Rodríguez-Gallego C, Novelli G, Hraiech S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Duval X, Laouénan C, Snow AL, Dalgard CL, Milner JD, Vinh DC, Mogensen TH, Marr N, Spaan AN, Boisson B, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Puel A, Ciancanelli MJ, Meyts I, Maniatis T, Soumelis V, Amara A, Nussenzweig M, García-Sastre A, Krammer F, Pujol A, Duffy D, Lifton RP, Zhang SY, Gorochov G, Béziat V, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, Rice CM, Abel L, Notarangelo LD, Cobat A, Su HC, Casanova JL. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515).

46. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi 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. Saho Shima, Ryuta Nishikomori, Jun Araki, Ayuko Zaitzu, Seiji Tanaka, Shuichi Ozono, Yushiro Yamashita. RAS-associated leukoproliferative disease with rashes lacking autoantibodies. 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology 2020.10.24-29 (WEB conference)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 西小森隆太, 渡邊順子, 田中征治, 島さほ, 北城恵史郎, 水落建輝, 石原潤, 柴田洋史, 八角高裕, 井澤和司, 岡村賢, 林昌弘, 鈴木民夫, 田代克弥, 富野広通, 江頭智子, 高柳俊光, 山下裕史朗. A case report of Hermansky-Pudlak type 2 in comparison with Hermansky-Pudlak type 1 in one PID center. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020.2.15-16 (東京)
6. 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 バリエーションの病原性評価・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