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

自己炎症性疾患の患者登録システムの推進、全国調査に関する研究

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	薗田素史	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	川邉紀章	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	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	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	ｼｪｲﾏ ｱﾌﾞﾄﾞﾗﾌﾞ	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	山﨑雄一	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。前研究班で難病プラットフォームを基盤として患者登録システムが作成されたがまだ本格的には開始されておらず、全国疫学調査等は未達成であった。本研究班では、難病プラットフォームによる患者登録の推進、主要な自己炎症性疾患に関する全国調査を行うこととした。

今年度は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。

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。前研究班で難病プラットフォームを基盤として患者登録システムが作成されたがまだ本格的には開始されておらず、全国疫学調査等は未達成であった。本研究班では、難病プラットフォームによる患者登録の推進、主要な自己炎症性疾患に関する全国調査を行うこととした。患者登録ならびに患者調査により本邦におけるエビデンスを集積し、診療ガイドライン/診療フローチャートの作成・改訂が可能となる。

B．研究方法

難病プラットフォームへの患者登録を推進する。Blau症候群、ADA2欠損症、クリオピリン関連周期熱症候群等では同意が得られた本邦の全患者の臨床像を集計、エビデンスを集積する。慢性再発性多発性骨髄炎の実態調査として、厚生労働省“難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班”（代表：中村好一）と連携、全国疫学調査を3年間で行う。

（倫理面への配慮）

1）患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究する。

2）本研究は生体試料の採取をともなう研究であり、また患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針”を遵守し研究計画を遂行する。

C．研究結果

難病プラットフォームへの登録項目がきまり、各分担施設において同意が得られた患者に関して登録を本格的に開始することができた。

Blau 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）。同報告において本邦患者の臨床像が明らかとなり、早期の生物学的製剤導入で関節炎による関節拘縮やブドウ膜炎による失明を予防できる可能性が示唆された。ADA2 欠損症患者が本邦で 8 人確認された。8 人中 5 人において血管炎によると考えられる脳梗塞もしくは脳出血を認めること、8 人全員において抗 TNF 製剤を用いることで炎症のコントロールが可能になっていることなどがわかった（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。

D．考察

全国調査に関して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。

E．結論

本邦における Blau 症候群、ADA2 欠損症に関する全国調査を報告することができた。慢性再発性多発性骨髄炎、クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査も順調に進行中である。全国調査とともに、難病プラットフォームへの本格的な登録が開始することができた。

F．研究発表

1．論文発表

1. 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.

2. 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

なし

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