

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 令和3年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など）

研究分担者：金澤 伸雄	兵庫医科大学医学部皮膚科	教授
研究協力者：神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	教授
国本 佳代	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	講師
稲葉 豊	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	講師
鎗山あずさ	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
原 知之	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	大学院生
中谷 友美	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	研究補助員
井上 徳光	和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学	教授
日高 義彦	和歌山県立医科大学医学部分子遺伝学	講師
吉浦孝一郎	長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学	教授
神戸 直智	京都大学大学院医学研究科皮膚科	特定准教授
和田 吉弘	兵庫医科大学医学部皮膚科	助教
北 佳奈子	兵庫医科大学医学部皮膚科	レジデント

研究要旨

本分担研究では、自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマップを用いた多施設医師主導治験に役立てるため、顆粒状 C3 皮膚症については新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化を検証し疾患概念を確立するため、全国疫学調査で集積できなかった症例をさらに集積した。また、未診断だった2症例について、E1 ユビキチンリガーゼをコードする *UBAI* 遺伝子の体細胞モザイク変異を確認し、高齢になってスイート病様皮疹とともに再発性多発軟骨炎、間質性肺炎、大動脈炎、骨髄異形成症候群などの全身性炎症をきたす VEXAS 症候群と診断した。さらに「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」班と連携し、中條・西村症候群の診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。

A. 研究目的

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自

のウェーバー・クリスチャン症候群 (WCS)、
スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状

C3 皮膚症について、本邦皮膚科における診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。すでに難病を取得している中條・西村症候群（NNS）、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期性熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群の 5 疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定をおこなう。

B. 研究方法

1) WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD について、全国皮膚科一次・二次調査結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討し、報告する。シュニッツラー症候群については、さらに文献からの症例集積も行う。

2) 金澤が NNS 担当の研究分担者として参画している政策研究事業「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（西小森班）と連携し、NNS、TRAPS、CAPS、BS、PAPA 症候群の 5 疾患について診断基準と重症度分類の見直しを行い、NNS と PAPA 症候群について MINDS に基づいたガイドライン策定を行う。

3) NNS が疑われるも *PSMB8* 変異を認めない症例について、さらにプロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

（倫理面への配慮）

本研究では、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、和歌山県立医科大学、長崎大学、および京都大学で承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て患者由来試料・資料を収集・解析する。

C. 研究結果

1) シュニッツラー症候群の全国疫学調査では 7 例しか集積できなかったが、京都大学にて文献検索や私信にて 36 例を集め、現在その詳細について追跡・取りまとめ中である。なお、これらの結果を踏まえ、令和 4 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業として「本邦のシュニッツラー症候群患者の急性期炎症所見に対するカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験」（研究責任：神戸直智）が採択された。

GCD についても、全国疫学調査では 12 例しか集積できなかったが、その後私信による新規症例を増やしている。疾患概念の確立のため、和歌山県立医科大学にて、GCD 水疱底の新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化メカニズムの解明を進めている。

スイート病に関連し、高齢になってからスイート病様皮疹とともに再発性多発軟骨炎、間質性肺炎、大動脈炎、骨髄異形成症候群などの全身性炎症をきたす症候群において、E1 ユビキチンリガーゼをコードする *UBA1* 遺伝子の体細胞モザイク変異が原因であることが 2000 年末に報告され、VEXAS 症候

群と名付けられたことを受け、本邦2症例について検討し、いずれも *UBAI* 遺伝子の体細胞変異が同定され、VEXAS 症候群と診断した。このうち1例は当初シュニツラー症候群が疑われた症例で、もう1例は "Generalized pruritic erythema with neutrophils"としてすでに報告された症例であった。

2) NNSの改定診断基準案について西小森班の承認を得、令和4年からの改定が決まった。ガイドラインについても令和4年中の学会承認を目指して策定を進めている。

3) 兵庫医科大学近くの内科開業医でフォローされている、大阪出身のNNSの成人患者を診察した。ジピリダモールの内服により顔貌や手指は特徴的ながら全身の痩せは軽度で重篤感はなく、その背景に興味が保たれる。

NNSと似て非なる *PSMB9* ヘテロ変異による沖縄と岐阜の症例について、ノックインマウスの解析を合わせ「免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS-ID)」として Nature Communication 誌に報告した。

成人後に顔面の脂肪萎縮が右半から出現し、周期的な発熱と結節性紅斑様皮疹を認める女性例を新たに診察し、検討を進めている。*PSMB8* などプロテアソーム関連遺伝子には変異なかったが末梢血の mRNA 発現解析で IFN signature を認め、体細胞モザイク変位の可能性を含め、両親とのトリオでのエキソーム解析を進めている。

D. 考察

令和3年度はVEXAS 症候群の新規症例を見出し、PRAAS-ID について論文発表できたものの、対象各疾患の疫学調査のまとめについて論文化には至らなかった。ガイドラインや診療の手引き策定に必須の作業であり、急ぐ必要がある。REDCap によるレジストリ作成も同様である。

令和4年度は最終年度になることもあり、遅れている課題の解決に向けてさらなる努力が必要である。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患 (WCS、スイート病、シュニツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の概念とその重要性が認識され、最適な医療提供につながる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

金澤伸雄. プロテアソームとその異常による病態. 臨床免疫・アレルギー科 76(4): 451-458, 2021

金澤伸雄. Schnitzler 症候群およびクリオリン関連周期熱症候群. Visual Dermatology 20(6): 619-621, 2021

出口晶子, 眞野智生, 岩佐直毅, 尾崎麻希, 中瀬健太, 金澤伸雄, 杉江和馬. Blau 症候群の長期経過中に水頭症を併発した 1 例. 臨床神経学 61(10): 692-695, 2021

Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Fujisawa A, Ehara M, Kambe N, Furukawa F, Kanazawa N. Sustained surface ICAM-1 expression and transient PDGF-B production by phorbol myristate acetate-activated THP-1 cells harboring Blau syndrome-associated *NOD2* mutations. Children 8(5): 335, 2021

Furukawa H, Omura R, Sugiura K, Kanazawa N, Inoue N, Qian H, Li X, Tsuruta D, Hashimoto T. Granular C3 dermatosis-like immunological manifestation found in a case of acute generalized exanthematous pustulosis: Implication for the mechanism in C3 deposition to the epidermal basement membrane zone. J Dermatol 48(5): e238-239, 2021

Fukumura E, Nakai K, Togo S, Tokimasa S, Kanazawa N, Tsuruta D. Case of Muckle-Wells syndrome with obesity. J Dermatol 48(9): e438-439, 2021

Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Hamada S, Hamada K, Kawamoto N, Kadowaki S, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Tsumura M, Yamashita Y,

Tamura S, Orimo T, Ozasa T, Kato T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Wakaki-Nishiyama N, Inaba Y, Kunimoto K, Okada S, Taketani T, Nakanishi K, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. Nat Commun 12(1): 6819, 2021

2. 学会発表

第 124 回日本小児科学会学術集会、 2021.4.16、京都市

白木真由香, 門脇紗織, 川本典生, 仁平寛士, 本田吉孝, 井澤和司, 金澤伸雄, 木下晃, 吉浦孝一郎, 大西秀典: 生後早期より紅斑、進行性の貧血、持続性の炎症反応増加を認め SAMD9L-associated autoinflammatory disease と診断した 1 例.

第 120 回日本皮膚科学会総会、2021.6.10、 横浜市

金澤伸雄: 自己炎症をメカニズムから捉える インターフェロノパチー.

金澤伸雄: 好中球関連皮膚疾患 Up to date 好中球関連皮膚疾患総論.

2021 年度日本皮膚科学会研修講習会—必須 (総会) —、2021.6.13、Web 開催

金澤伸雄: 自己炎症性疾患.

奈良県臨床皮膚科医会総会・学術講演会、 2021.6.26、奈良

金澤伸雄：自己炎症性皮膚疾患 ～乾癬・アトピーも？～。

兵庫保険医協会 第 576 回診療内容向上研究会、2021.8.7、Web 開催

金澤伸雄：まるわかり！自己炎症性疾患。

第 17 回加齢皮膚医学研究会、2020.8.21、名古屋

神戸直智, 滝本莉子, 金澤伸雄, 梶島健治：後天性自己炎症症候群としてのシュニツラー症候群。

第 72 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021.11.21、奈良市

金澤伸雄：プロテアソーム・ユビキチン関連自己炎症性疾患。

金澤伸雄：アトピーと自己炎症の接点。

第 12 回日本皮膚科心身医学会、2021.1.15、大宮市

金澤伸雄, 神波信次, 今泉澄人, 濱田寛子：自己炎症性疾患も疑われた適応障害疑いの女児例。

第 89 回大阪皮膚科医会例会・学術講演会、第 16 回日本臨床皮膚科医会大阪支部総会、2021.1.29、大阪市

金澤伸雄：まるわかり！自己炎症性疾患。

第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2021.2.12、Web 開催

伊藤莉子, 神戸直智, 金澤伸雄, 井澤和司, 田淵裕也, 吉藤元, 竹内洋平, 梶島健治：シュニツラー症候群の国内症例のまとめ。

片桐一元, 松木康讓, 河合良奈, 稲葉豊, 中谷友美, 金澤伸雄：発熱・蕁麻疹様の皮疹を繰り返し、増悪時に筋炎を生じた VEXAS 症候群の一例。

The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2020.12.8-10, Nara
Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T: Unique location in the immunoproteasome complex of a variant causing proteasome-associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency.

Hemmi H, Orimo T, Sasaki I, Kato T, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Ohnishi H, Kanazawa N, Kaisho T: Impaired development of myeloid cells in proteasome subunit mutant mice.

GA2LEN UCARE Urticaria Conference 2021, 2020.12.10, Hiroshima

Kanazawa N: Autoinflammatory diseases with urticarial dermatosis.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし