

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・教授
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・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・助教
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・医学部・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・寄附講座准教授
研究分担者	大西秀典	東海国立大学機構・岐阜大学大学院医学系研究科・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・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・小児内科系専門診療部免疫科・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・准教授
研究分担者	岸田 大	信州大学・医学部附属病院・講師
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・教授
研究分担者	日衛嶋栄太郎	京都大学医学部附属病院・大学院医学研究科・特定病院助教
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科・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・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・教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科・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・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・教授
研究協力者	森 雅亮	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
研究協力者	桐野洋平	横浜市立大学・大学院医学研究科・講師
研究協力者	村上良子	大阪大学・微生物病研究所寄附研究部門・特任教授
研究協力者	井上徳光	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部・講師
研究協力者	田中悠平	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	荒木潤一郎	久留米大学・医学部・助教

研究協力者	日吉祐介	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	北城恵史郎	久留米大学・医学部・助教
研究協力者	井出水紀	久留米大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	山崎聡士	久留米大学医療センター・准教授
研究協力者	東口素子	京都大学大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	加藤健太郎	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科・医員
研究協力者	前田由可子	京都大学・大学院医学研究科・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・大学院生
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	園田素史	九州大学・九州大学病院・助教
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	矢田裕太郎	九州大学・大学院医学研究院・大学院生
研究協力者	足立俊一	九州大学・九州大学病院・医員
研究協力者	白木真由香	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	門脇紗織	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	三輪友紀	岐阜大学・医学部附属病院・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学・大学院医系科学研究科・助教
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	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・助教
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	国本佳代	和歌山県立医科大学・助教
研究協力者	村田颯也	和歌山県立医科大学・教授
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・小児内科系専門診療部免疫科・医員
研究協力者	岡井真史	国立成育医療研究センター・小児内科系専門診療部免疫科・専門修練医
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	伊藤莉子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	村岡勇貴	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	松田智子	関西医科大学・医員
研究協力者	北浦次郎	順天堂大学・大学院医学研究科アトピー疾患研究センター・先任准教授
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	福島紘子	筑波大学・医学医療系・講師
研究協力者	今川和生	筑波大学・医学医療系・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・講師
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・助教
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・救急調整官
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	川邊紀章	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究協力者	守田吉孝	川崎医科大学・医学部・教授

研究協力者	清水正樹	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座講師
研究協力者	尾崎富美子	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任助教
研究協力者	谷田けい	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特別研究員
研究協力者	井上健斗	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	友政 弾	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	竹崎俊一郎	北海道大学病院・医員
研究協力者	植木将弘	北海道大学病院・医員
研究協力者	信田大喜子	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	大畑央樹	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	シェイマ アブドゥラフ	北海道大学・大学院医学院・大学院生
研究協力者	松田裕介	金沢大学附属病院・特任助教

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。

今年度も難病プラットフォームへの患者登録を継続して行っている。ADA2 欠損症の本邦全 8 名 (J Allergy Clin Immunol. 2021)、COPA 症候群の本邦全 4 名 (Arthritis Rheumatol. 2021)、PSMB9 異常症の本邦全 2 名 (Nat Commun. 2021; J Allergy Clin Immunol, 2021) に関する報告を行った。慢性再発性多発性骨髄炎の全国調査を行い、1 次調査、2 次調査が終了し、300 名弱の臨床データが集積され、本邦の推定患者数は約 415 名であることが明らかとなった (現在論文準備中)。クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査を行い、約 100 名の臨床データが集積され、一部の患者で難聴の進行があること、歯列不正や炎症性腸疾患を合併することが明らかとなった (現在論文準備中)。また、A20 ハプロ不全症の全国調査を開始した。

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。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。クリオピリン関連周期熱症候群、A20ハプロ不全症の全国調査を行う。

（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

難病プラットフォームへの患者登録を継続して行った。

ADA2 欠損症の本邦全 8 名 (J Allergy Clin Immunol. 2021)、COPA 症候群の本邦全 4 名 (Arthritis Rheumatol. 2021)、PSMB9 異常症の本邦全 2 名 (Nat Commun. 2021; J Allergy Clin Immunol, 2021) に関する報告を行った。慢性再発性多発性骨髄炎の全国調査を行い、1 次調査、2 次調査が終了し、300 名弱の臨床データが集積され、本邦の推定患者数は約 415 名であることが明らかとなった（現在論文準備中）。クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査を行い、約 100 名の臨床データが集積され、一部の患者で難聴の進行があること、歯列不正や炎症性腸疾患を合併することが明らかとなった（現在論文準備中）。また、A20 ハプロ不全症の全国調査を開始した。

D. 考察

難病プラットフォームへの患者登録、全国調査に関して順調に進行中である。また本邦における新規自己炎症性の現状を明らかにすることができた。

E. 結論

患者登録の推進、全国調査等を通じて本邦における自己炎症性疾患の現状を明

らかにすることに貢献できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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;148(2):550-62.
2. Kato T, Yamamoto M, Honda Y, Orimo T, Sasaki I, Murakami K, Hemmi H, Fukuda-Ohta Y, Isono K, Takayama S, Nakamura H, Otsuki Y, Miyamoto T, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R, Matsubayashi T, Izawa K, Kaisho T. Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(11):2105-15.
3. 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.* 2021;12(1):6819.
4. Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):639-44.
5. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol.* 2021;12:805766.
6. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and

- cures. *J Hum Genet.* 2022.
7. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):666-79.
 8. Yamashita M, Inoue K, Okano T, Morio T. Inborn errors of immunity—recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):9.
 9. Miyazawa H, Wada T. Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:783022.
 10. 西小森隆太. 医学・医療の最前線シリーズ 原因不明の炎症性疾患 自己炎症性疾患の診療. 久留米医学会雑誌. 84(1-3):1-9, 2021
1. 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診療の実際. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB)
 2. 西小森隆太. 自然免疫が関連する炎症性疾患 インフラマソーム関連自己炎症性症候群. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2021. 4. 26-28 (WEB)
 3. 西小森隆太. Year in Review Basics 2019-2021. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (WEB)
 4. 西小森隆太. 自己炎症性症候群のアンリアルエビデンスレビュー. 第 48 回日本臨床免疫学会総会 2021. 10. 28-30 (WEB)
 5. 西小森隆太. 本邦の自己炎症性疾患診療の実際と今後の展望. Novartis WEB Symposium ～脊椎関節炎と自己炎症性疾患の臨床像に迫る～. 2021. 5. 25 (WEB 配信)
 6. 西小森隆太. 皮疹を呈する自己炎症性疾患の診断と治療～症例提示を中心に～. 第 2 回自己炎症性疾患フォーラム. 2021. 5. 31 (WEB 配信)
 7. 西小森隆太. 自己炎症性疾患アップデート. 第 11 回 QPID 九州地区免疫不全症研究会. 2021. 9. 11 (オンライン開催)
 8. 西小森隆太. 家族性地中海熱とパイリン関連自己炎症性疾患. 第 32 回 中部リウマチ学会 スポンサーシップシンポジウム 2. 2021. 9. 17 (浜松)
- 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