

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

診療ガイドライン/フローチャート作成、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

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	シェイア アブドラフ	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。本分担研究の目的は、新規自己炎症性疾患の診療ガイドライン/フローチャートの作成ならびに既存の診療ガイドラインの見直しをおこなうことである。

今年度は、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のため、文献のシステマティックレビューを行った。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）に関しても改訂が必要と判断し、文献のシステマティックレビューを行った。また、新規自己炎症性疾患である RIPK1 異常症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）関連自己炎症性疾患の診療フローチャートを作成した。また、次世代シーケンサーの使用を想定した国際的な自己炎症性疾患の遺伝子検査ガイドラインをもとに、本邦におけるクリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子診断の手引きを作成した。前研究班から引き続き作成した診断基準、診療フローチャートについて日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会から承認を得た。

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。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。しかし、診療ガイドラインや診療フローチャート未整備の疾患が存在する。また自己炎症性疾患全体の国際遺伝子診断ガイドラインが報告されているが、本邦においてはそのような遺伝子診断ガイドラインは存在しない。

本分担課題においては、未だ未整備の自己炎症性疾患ガイドライン、診療フローチャートの作成、国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦のガイドライン作成、を行うことを目的とする。

B. 研究方法

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を作成する。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) に関しては改訂を行う。疾患別の診療ガイドラインについては、Mindsに基づいた作成を行う。国際遺伝子診断ガイドラインを基に本邦の遺伝子診断の手引きを作成する。新規自己炎症性については診療フローチャートを作成する。

(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

各疾患担当グループにおいて、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、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) の診療ガイドライン作成ならびに改訂作業を行っている。それぞれの疾患におけるスコープが完成し、システマティックレビューの1次、2次スクリーニングが終了し、各文献の構造化抄録を作成した (資料 4)。次年度にガイドラインの完成を目指す。新規自己炎症性疾患である RIPK1 異常症 (資料 5)、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 関連自己炎症性疾患 (資料 6) の診療フローチャートを各担当者が作成し、令和 3 年度班会議において討議し承認された。また、次世代シーケンサーの使用を想定した国際

的な自己炎症性疾患の遺伝子検査ガイドラインをもとに、本邦におけるクリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子診断の手引きを作成した（資料 7）。前研究班から引き続き作成した診断基準、診療フローチャートについて日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会から承認を得た。

D. 考察

今年度も予定どおり、新規診療ガイドラインの作成、既存診療ガイドライン改訂作業を行うことができた。新規自己炎症性疾患の 2 疾患において診療フローチャートについても予定通り作成した。自己炎症性疾患の遺伝子診断ガイドラインも順調に作成中である。

E. 結論

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の作成、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）の診療ガイドライン改訂を継続し順調にシステマティックレビューを行った。また、クリオピリン関連周期熱症候群の遺伝子診断の手引きを作成した。新規自己炎症性疾患の 2 疾患に関しての診療フローチャートも完成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto K, Hidaka Y, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Hoshino T, Yamamoto K, Nishikomori R, Ida H. MEFV E148Q variant is

more associated with familial Mediterranean fever when combined with other non-exon 10 MEFV variants in Japanese patients with recurrent fever. *Mod Rheumatol.* 2021;31(6):1208-14.

2. Hidaka Y, Fujimoto K, Matsuo N, Koga T, Kaieda S, Yamasaki S, Nakashima M, Migita K, Nakayama M, Ohara O, Hoshino T, Nishikomori R, Ida H. Clinical phenotypes and genetic analyses for diagnosis of systemic autoinflammatory diseases in adult patients with unexplained fever. *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):704-9.
3. Honda Y, Maeda Y, Izawa K, Shiba T, Tanaka T, Nakaseko H, Nishimura K, Mukoyama H, Isa-Nishitani M, Miyamoto T, Nihira H, Shibata H, Hiejima E, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R. Rapid Flow Cytometry-Based Assay for the Functional Classification of MEFV Variants. *J Clin Immunol.* 2021;41(6):1187-97.
4. Ito M, Nihira H, Izawa K, Yasumi T, Nishikomori R, Iwaki-Egawa S. Enzyme activity in dried blood spot as a diagnostic tool for adenosine deaminase 2 deficiency. *Anal Biochem.* 2021;628:114292.
5. 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.
6. 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.
 7. 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.
 8. Kawashima Y, Nishikomori R, Ohara O. Multiomic technologies for analyses of inborn errors of immunity: from snapshot of the average cell to dynamic temporal picture at single-cell resolution. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):19.
 9. 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.
 10. Onizawa H, Kato H, Kimura H, Kudo T, Soda N, Shimizu S, Funabiki M, Yagi Y, Nakamoto Y, Priller J, Nishikomori R, Heike T, Yan N, Tsujimura T, Mimori T, Fujita T. Aicardi-Goutières syndrome-like encephalitis in mutant mice with constitutively active MDA5. *Int Immunol.* 2021;33(4):225-40.
 11. Shimizu M, Matsubayashi T, Ohnishi H, Nakama M, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R. Haploinsufficiency of

- A20 with a novel mutation of deletion of exons 2-3 of TNFAIP3. *Mod Rheumatol*. 2021;31(2):493-7.
12. Shiraki M, Williams E, Yokoyama N, Shinoda K, Nademi Z, Matsumoto K, Nihira H, Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Slatter MA, Cant AJ, Gennery AR, Ohnishi H, Kanegane H. Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(8):1954-6.
 13. Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, Morio T, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:787667.
 14. Yamada Y, Inui K, Okano T, Mandai K, Nishikomori R, Nakamura H, Tsuruta D. Ultrasound and biopsy findings in arthritis with familial Mediterranean fever. *J Med Ultrason* (2001). 2022;49(1):115-6.
 15. Yokoi K, Minamiguchi S, Honda Y, Kobayashi M, Kobayashi S, Nishikomori R. Necrotizing Funisitis as an Intrauterine manifestation of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):77.
 16. Yu Y, Watanabe R, Shibao K, Ishii Y, Nishikomori R, Heike T, Fujisawa Y, Furuta J. Case of cryopyrin-associated periodic syndrome who recovered from growth delay by treatment with canakinumab. *J Dermatol*. 2021;48(2):e98-e9.
 17. Sumida H, Migita K, Ida H, Asano Y, Shimizu J, Kagami S, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Dermatomyositis-like eruptions and fasciitis with novel compound heterozygous MEFV mutations: Newly recognized features of a variant of familial Mediterranean fever. *J Dermatol*. 2021;48(9):1453-6.
 18. Inoue Y, Yamamoto T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T. Partial Trisomy 9p with Clinical Symptoms Resembling Interferonopathies. *J Clin Immunol*. 2022;42(1):203-5.
 19. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Otsuka A, Nomura T, Izawa K, Tabuchi Y, Yoshifuji H, Takeuchi Y, Kabashima K. Refractory serum immunoglobulin M elevation during anti-interleukin (IL)-1- or IL-6-targeted treatment in four patients with Schnitzler syndrome. *J Dermatol*. 2021;48(11):1789-92.
 20. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, Sato S, Temmoku J, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Watanabe H, Migita K. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy

- successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):257.
21. Koga T, Furukawa K, Migita K, Morimoto S, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Endo Y, Sumiyoshi R, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Maeda T, Yachie A, Kawakami A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):260.
 22. Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. *Int J Hematol.* 2021;113(2):302-7.
 23. Sevim Bayrak C, Stein D, Jain A, Chaudhary K, Nadkarni GN, Van Vleck TT, Puel A, Boisson-Dupuis S, Okada S, Stenson PD, Cooper DN, Schlessinger A, Itan Y. Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants. *Am J Hum Genet.* 2021;108(12):2301-18.
 24. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. *Pediatr Int.* 2021;63(12):1528-30.
 25. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):967-74.
 26. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH, 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):49-59.
 27. Igarashi K, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Iesato K, Takebayashi A, Kizawa T, Miyamae T,

- Kawamoto M, Kawasaki Y. Familial Mediterranean Fever After Cord Blood Transplantation for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(8):e1136-e9.
28. Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlf M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, Morio T, Hauck F. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol*. 2021;6(60).
 29. Okano T, Nishimura A, Inoue K, Naruto T, Tokoro S, Tomoda T, Kamiya T, Simbo A, Akutsu Y, Okamoto K, Yeh T, Isoda T, Yanagimachi M, Kajiwara M, Imai K, Kanegane H, Mori M, Morio T, Takagi M. Somatic mutation in RUNX1 underlies mucocutaneous inflammatory manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):e429-e31.
 30. 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 (Basel)*. 2021;8(5).
 31. Kawahara K, Mukai T, Iseki M, Nagasu A, Nagasu H, Akagi T, Tsuji S, Hiramatsu-Asano S, Ueki Y, Ishihara K, Kashihara N, Morita Y. SH3BP2 Deficiency Ameliorates Murine Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8).
 32. Mukai T, Akagi T, Hiramatsu Asano S, Tosa I, Ono M, Kittaka M, Ueki Y, Yahagi A, Iseki M, Oohashi T, Ishihara K, Morita Y. Imatinib has minimal effects on inflammatory and osteopenic phenotypes in a murine cherubism model. *Oral Dis*. 2021.
 33. Kadowaki S, Hashimoto K, Nishimura T, Kashimada K, Kadowaki T, Kawamoto N, Imai K, Okada S, Kanegane H, Ohnishi H. Functional analysis of novel A20 variants in patients with atypical inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):52.
 34. Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y. Toward proteome-wide exploration of proteins in dried blood spots using liquid chromatography-coupled mass spectrometry. *Proteomics*. 2021;21(23-24):e2100019.
 35. 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.
36. 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.
37. Yamashita M, Morio T. Another Exciting Data-HCT Successfully Cured Patients with DADA2 : A commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1443-5.
38. Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kambe N, Takei S, Saito MK. Anti-TNF treatment corrects IFN- γ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):176-88.e7.
39. Ichiyama S, Sugiura K, Hoashi T, Kanda N, Saeki H. Generalized pustular psoriasis with deficiency of interleukin-36 receptor antagonist associated with sensorineural hearing impairment. *J Dermatol.* 2021;48(9):e470-e1.
40. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol.* 2022;49(3):e108-e10.
41. Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol.* 2021;48(4):e186-e7.
42. Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol.* 2021;12:737747.
43. Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, Ohashi H, Takao M, Miura K, Yoshiura KI, Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol.* 2022;235:108853.
44. Endo Y, Koga T, Otaki H, Furukawa K, Kawakami A. Systemic lupus erythematosus overlapping dermatomyositis owing to a

- heterozygous TREX1 Asp130Asn missense mutation. *Clin Immunol.* 2021;227:108732.
45. Endo Y, Koga T, Otaki H, Sasaki D, Sumiyoshi R, Furukawa K, Tanaka Y, Katsunori Y, Kawakami A. Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):445-50.
 46. Hara K, Koga T, Endo Y, Sumiyoshi R, Furukawa K, Kawakami A. Genetic and clinical characteristics associated with efficacy and retention rates of colchicine in Japanese patients with familial Mediterranean fever: A single-center observational study. *Mod Rheumatol.* 2021;31(3):762-3.
 47. Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami A. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol.* 2021.
 48. Kadowaki S, Kimura T, Shiraki M, Mizutani Y, Nakama M, Kobayashi K, Suzui N, Kawamoto N, Ohnishi H, Seishima M. Case of Muckle-Wells syndrome with erythema dominantly infiltrated by lymphocytes. *J Dermatol.* 2021;48(2):e100-e1.
 49. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 Haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol.* 2021;12:780689.
 50. Shiraki M, Kadowaki S, Kadowaki T, Kawamoto N, Ohnishi H. Primary Immunodeficiency Disease Mimicking Pediatric Bechet's Disease. *Children (Basel).* 2021;8(2).
 51. Yamasaki Y, Kubota T, Takei S, Imanaka H, Nonaka Y, Kawano Y. A case of cryopyrin-associated periodic fever syndrome during canakinumab administration complicated by inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):393-7.
 52. Miyashita K, Matsuda Y, Okajima M, Toma T, Yachie A, Wada T. Role of E148Q in familial Mediterranean fever with an exon 10 mutation in MEFV. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14696.
 53. Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, Usami M, Inoue N, Nakagishi Y, Wada T, Yachie A. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):231-8.
 54. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Irabu H, Okajima M, Honda Y, Nihira H, Izawa K, Yachie A, Wada T. Successful treatment of spondyloenchondrodysplasia with baricitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):e44-e6.
 55. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小

森隆太. 【血液内科医が注意すべき免疫異常・免疫不全】アデノシンデアミナーゼ 2 (ADA2) 欠損症における造血障害. 血液内科. 82(5):678-83, 2021

56. 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
57. 西小森隆太, 田中征治, 井澤和司. 【希少・難治性疾患の診断と治療の最前線 2021】家族性地中海熱. Progress in Medicine. 41(2):159-163, 2021
58. 西小森隆太, 田中征治. セミナー 不明熱 ①3 大不明熱疾患(感染症, 悪性腫瘍, 膠原病)とその周辺を知る 周辺領域 自己炎症性症候群を疑う不明熱. Medical Practice. 38(11):1687-1691, 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. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 西小森隆太. 自己炎症性症候群のアニ

ュ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)

6. 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)
7. 西小森隆太. 皮疹を呈する自己炎症性疾患の診断と治療～症例提示を中心にして～. 第2回自己炎症性疾患フォーラム. 2021. 5. 31 (WEB 配信)
8. 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)
9. 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 スポンサーードシンポジウム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