

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・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・寄付講座教授
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	シェイム アブドラーフ	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。本研究では自己炎症性疾患の診療において質の高い医療を提供することを目的として、今年度は以下の3つを行った。

1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携、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、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、⑤難病プラットフォームでの患者登録体制を構築、⑥Blau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、⑦慢性再発性多発性骨髄炎では全国疫学調査を開始、⑧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3つを行う。

1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携、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、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家として結果解釈コメント付けや、結果問い合わせに対するサポート体制を継続した。また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、自己炎症性疾患における

「日常生活の注意点・予防接種・シックデイの対応」、「就労・就学・社会支援」、「妊娠・出産」指針を作成した。家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFV遺伝子の機能解析系を樹立し、疾患関連性不明の遺伝子バリエーションが検出された際の病原性判定の補助として用いることができる可能性を報告した(J Clin Immunol. 2021)。難治性A20ハプロ不全症患者において造血細胞移植が有用であった症例を報告、同疾患の病態解明に寄与した(J Clin Immunol. 2021)。また、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

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。

### 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、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、システムティックレビューの1次、2次スクリーニングが終了し、次年度にガイドラインの完成を目指す。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。

### D. 考察

自己炎症性疾患の診療体制の整備をすすめ、引き続き JSIAD と連携して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する。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、全国調査に関しても順調に進行中である。現在、難病プラットフォームへの患者登録を推進中

である。診療ガイドライン作成、改訂についても順調に進行中であり、最終年度に完成を目指す。

### E : 結論

1) 診療体制整備、移行期医療の指針作成、関連研究との連携に関して、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に関して、令和3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. Arakawa A, Kambe N, Nishikomori R, Tanabe A, Ueda M, Nishigori C, Miyachi Y, Kanazawa N. NOD2 Mutation-Associated Case with Blau Syndrome Triggered by BCG Vaccination. *Children (Basel)*. 2021;8(2).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
  5. 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.
  6. 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  $\beta$ -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun*. 2021;12(1):6819.
  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. 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.
  9. Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Rituximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant With West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. *Front Neurol*. 2021;12:679164.
  10. 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.
  11. 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.
12. Okazaki F, Wakiguchi H, Korenaga Y, Nakamura T, Yasudo H, Uchi S, Yanai R, Asano N, Hoshii Y, Tanabe T, Izawa K, Honda Y, Nishikomori R, Uchida K, Eishi Y, Ohga S, Hasegawa S. A novel mutation in early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: an association with *Propionibacterium acnes*. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):18.
13. 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.
14. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, Nishikomori R. AIRE Gene Mutation Presenting at Age 2 Years With Autoimmune Retinopathy and Steroid-Responsive Acute Liver Failure: A Case Report and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:687280.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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- $\alpha$  in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):260.
  26. Sasajima T, Fujita Y, Ejiri Y, Suzuki T, Wada J, Yokose K, Yoshida S, Matsumoto H, Asano T, Sato S, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Temmoku J, Yago T, Watanabe H, Migita K. Immunoglobulin A Vasculitis in a Japanese Patient with Complete Familial Mediterranean Fever Carrying MEFV Exon 10 Mutation. *Tohoku J Exp Med*. 2021;255(2):157-62.
  27. 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.
  28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Miyamae T, Inoue Y, Yamaguchi K. Checklist for rapid assessment of independence in children with pediatric rheumatic diseases in transition to adult medical care. *Mod Rheumatol.* 2021:1-5.
34. 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).
35. 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.

36. Fukumura E, Nakai K, Togo S, Tokimasa S, Kanazawa N, Tsuruta D. Case of Muckle-Wells syndrome with obesity. *J Dermatol.* 2021;48(9):e438-e9.
37. 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).
38. 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).
39. 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.
40. Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol.* 2022;42(1):183-94.
41. 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.
42. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol.* 2021;12:805766.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
  48. Kitagawa Y, Kawasaki Y, Yamasaki Y, Kambe N, Takei S, Saito MK. Anti-TNF treatment corrects IFN- $\gamma$ -dependent proinflammatory signatures in Blau syndrome patient-derived macrophages. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):176-88.e7.
  49. 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.
  50. Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H. Recurrence of impetigo herpeticiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab. *J Dermatol.* 2022;49(3):e108-e10.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Kadowaki T, Kadowaki S, Ohnishi H. A20 Haploinsufficiency in East Asia. *Front Immunol*. 2021;12:780689.
60. Shiraki M, Kadowaki S, Kadowaki T, Kawamoto N, Ohnishi H. Primary Immunodeficiency Disease Mimicking Pediatric Bechet's Disease. *Children (Basel)*. 2021;8(2).
61. 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.
62. 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.
63. Miyazawa H, Wada T. Reversion Mosaicism in Primary Immunodeficiency Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:783022.
64. 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.
65. 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.
66. 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
67. 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
68. 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
69. 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

70. 宮前多佳子. 【成人移行支援の二面性】成長に合わせた自立・移行支援 専門領域の自立支援 小児リウマチ性疾患領域における移行支援. 小児内科. 2021;53(8):1236-41.

## 2. 学会発表

1. 宮前多佳子. 小児リウマチ性疾患領域における移行支援. 小児保健研究. 2021;80(2):108-132.
2. 菅 毅, 島 さほ, 大園秀一, 大石早織, 満尾美穂, 中川慎一郎, 西小森隆太, 田中悠平, 山下裕史朗, 今留謙一. 無脾症にEBウイルス関連血球貪食リンパ組織球症(EBV-HLH)を合併した1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021.4.16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
3. 松行圭吾, 西小森隆太, 島 さほ, 北城恵史郎, 大園秀一, 渡邊順子, 荒木潤一郎, 財津亜友子, 田中征治, 山下裕史朗, 江頭智子, 富野広通, 高柳俊光, 田代克哉, 岡村 賢, 鈴木民夫. HLHを合併したHermansky-Pudlak症候群2型の1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021.4.16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)
4. 木村 拓, 石井隆大, 木村拓郎, 荒木潤一郎, 鍵山慶之, 八戸由佳子, 高瀬隆太, 弓削康太郎, 寺町陽三, 籠手田雄介, 田中征治, 西小森隆太,

須田憲治, 山下裕史朗, 富田尚文. 再栄養後に急性心不全を疑われた6歳摂食障害児の1例. 第124回日本小児科学会学術集会 2021.4.16-18 (京都/WEB・ハイブリッド開催)

5. 井澤和司, 仁平寛士, 八角高裕, 西小森隆太. 自然免疫が関連する炎症性疾患 自己炎症性疾患と血管炎. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021.4.26-28 (WEB開催)
6. 古賀琢真, 日高由紀子, 原田裕美, 林 真樹子, 藤本京子, 山崎聡士, 海江田信二郎, 西小森隆太, 星野友昭, 井田弘明. 自己炎症症候群PAPA症候群の新しい亜型PAB症候群. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021.4.26-28 (WEB開催)
7. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝 剛, 田中孝之, 中瀬古春奈, 西村啓佑, 向山宙希, 宮本尚幸, 伊佐真彦, 仁平寛士, 柴田洋史, 八角高裕, 西小森隆太. 自己炎症症候群新規機能解析系によるMEFVバリエントの病原性分類. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021.4.26-28 (WEB開催)
8. 藤本京子, 日高由紀子, 古賀琢真, 海江田信二郎, 山崎聡士, 中島宗敏, 星野友昭, 西小森隆太, 井田弘明. 周期熱患者におけるE148Q変異の意義についての検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021.4.26-28 (WEB開催)
9. 金澤伸雄, 中谷友美, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. PSMB8の新規変異を伴う中條・西村症候群の幼児

- 例. 第 120 回日本皮膚科学会総会  
2021. 6. 10-13 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
10. 日吉祐介, 田中征治, 荒木潤一郎, 倉田悟子, 江崎拓也, 財津亜友子, 西小森隆太, 山下裕史朗. 放課後児童支援(学童)員における昼間尿失禁と夜尿症に関する実態調査. 第 30 回日本小児泌尿器科学会 2021. 7. 2-4 (大阪/WEB・ハイブリッド開催)
  11. 宮城裕典, 津村直弥, 加藤 健, 安田亮輔, 坂口廣高, 水落建輝, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 西小森隆太. 消化器症状がなく浮腫と抗核抗体陽性・低補体血症を契機に診断に至ったループス関連蛋白漏出性胃腸症の小児例. 第 48 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2021. 10. 1-3 (長野/WEB・ハイブリッド開催)
  12. 岡松由記, 西小森隆太. COVID-19 関連・その他 偶然見つかった無症候の先天性気管支閉鎖症の 1 症例報告. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会 2021. 10. 8-10 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
  13. 大場帆乃佳, 松林 正, 山本雅紀, 高山早紀, 大月寛郎, 本田吉孝, 井澤和司, 西小森隆太. ニューモシスチス・サイトメガロウイルス重複感染を契機に間質性肺炎が顕在化したと考えられた COPA 症候群. 第 53 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2021. 10. 9-10 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
  14. 宮城裕典, 田中征治, 加藤 健, 安田亮介, 日吉祐介, 坂口廣高, 荒木潤一郎, 水落建輝, 橋川恵子, 西小森隆太. SLE に蛋白漏出性胃腸症(PLE)を併発した LUPLE の 1 例. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
  15. 高山早紀, 松林 正, 山本雅紀, 大月寛郎, 井澤和司, 本田吉孝, 西小森隆太. 新規の病因遺伝子変異を有した COPA 症候群の家族発症例の報告. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
  16. 仁平寛士, 井澤和司, 浅井 霞, 伊佐真彦, 日衛嶋栄太郎, 小原 収, 西小森隆太, 八角高裕. 血管炎 高安動脈炎 全国疫学調査結果と Monogenic Vasculitis アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2)欠損症. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
  17. 前田由可子, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 道倉雅仁, 石川秀樹, 中村好一, 西小森隆太, 伊藤秀一, 八角高裕. 本邦初の全国疫学調査により明らかとなった慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)の患者数と臨床像. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2021. 10. 15-17 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
  18. 伊佐真彦, 向井康治朗, 仁平寛士, 本田吉孝, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 滝田順子, 齋藤 潤, 西小森隆太, 笹原洋二, 田口友彦, 八角高裕. 免疫不全と日和見感染症 CDC42 C-

- term 変異体はゴルジ体に集積して pyrin インフラマソームの過剰活性化を引き起こす. 第 48 回日本臨床免疫学会総会 2021. 10. 28-30 (東京/WEB・ハイブリッド開催)
19. 岡松由紀, 西小森隆太. 喘息患者の入院数の 10 年間のまとめ. 第 58 回日本小児アレルギー学会学術大会 2021. 11. 13-14 (横浜/WEB・ハイブリッド開催)
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 西小森隆太. 自己炎症性症候群のアップデート. 第 48 回日本臨床免疫学会総会 2021. 10. 28-30 (WEB)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)

## H. 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