

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

自己炎症性疾患の診療体制の整備、移行期医療、関連研究班との
連携に関する研究

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・周産期・小児医療学講座・講師
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	防衛医科大学校・医学教育部医学科・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・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・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・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	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・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・招へい教員 客員教授
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・寄附講座非常勤教授
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・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	屋宮清仁	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	島 さほ	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	井手水紀	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	青木茉莉子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	畑中彩李	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	平田惟子	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	荻野 諒	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	岩田直也	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	栗屋美絵	京都大学・医学部附属病院・非常勤医師
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	内海孝法	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	谷口真紀	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	芦原康介	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・講師
研究協力者	村田顕也	和歌山県立医科大学・教授
研究協力者	原 知之	和歌山県立医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	北 佳奈子	兵庫医科大学・医学部・大学院生
研究協力者	高瀬真由	兵庫医科大学・医学部・大学院生
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	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	遠藤友志郎	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・医員
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・助教
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・前任准教授
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	中野智太	東北大学病院・特任助手
研究協力者	佐藤大地	東北大学・大学院医学系研究科・大学院生
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	野々山恵章	防衛医科大学校・名誉教授
研究協力者	関中悠仁	防衛医科大学校・医員
研究協力者	関中佳奈子	防衛医科大学校・医員
研究協力者	武 純也	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	萩原秀俊	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
研究協力者	廣瀬 文	防衛医科大学校・小児科学講座・研究科学生
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	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 アブドラフ	北海道大学・大学院医学院・助教
研究協力者	松田裕介	金沢大学・医薬保健研究域医学系・助教
研究協力者	東馬智子	金沢大学附属病院・助教
研究協力者	白橋徹志郎	金沢大学附属病院・医員
研究協力者	宮澤英恵	金沢大学附属病院・医員

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。日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）と連携、保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める必要がある。また、JSIADと連携、WEBでの医師からの患者相談、コンサルト事業を推進する。地域に根ざした小児から成人まで対応する診療の実現のため、自己炎症性疾患の移行期医療ガイドの作成を目指す。

今年度も引き続き JSIAD 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、Blau 症候群の移行医療指針案を作成した。また、I 型インターフェロン症、A20 ハプロ不全症に関する論文報告を行った、また、コルヒチン抵抗性または不耐性の家族性地中海熱患者を対象に、トシリズマブの医師主導治験、中條-西村症候群・AGS・STING 異常症 (SAVI) を対象としたバリシチニブ (JAK 阻害薬) の治験を行った。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”班と連携して、患者調査を行った。

A. 研究目的

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。日本免疫不全・自己炎症学会（JSIAD）と連携、保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める必要がある。地域に根ざした小児から成人まで対応する診療の実現のため、自己炎症性疾患の移行期医療ガイドの作成を目指す。また患者アンメットニーズを拾い上げるため検討を他の研究班と連携して行う。

B. 研究方法

JSIADと連携して保険診療による遺伝子解析体制を整備し、専門グループによる遺伝子変異を解釈する遺伝子診断体制構築を継続して進める。自己炎症性疾患の移行医療の指針案を作成する。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”班と連携して患者QOL調査を行う。

（倫理面への配慮）

患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針”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。

C. 研究結果

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、Blau 症候群の移行医療指針を作成した（資料1）。遺伝子変異を認めない自己炎症性疾患患者における I 型インターフェロン関連遺伝子の発現上昇を約半数の患者に認め、病態への関与や将来的に I 型インターフェロンが治療ターゲットになる可能性が示唆された（Front Immunol, 2022）。コルヒチン抵抗性または不耐性の家族性地中海熱患者を対象に、トシリズマブの二重盲検無作為化並行群間比較試験とそれに続く非盲検延長試験を実施した。主要評価項目は、24 週間の治療期間中の発熱発作の発生回数とした。前試験では主要評価項目を達成できなかったが、トシリズマブの長期投与における有効性と安全性が確認された（Clin Exp Rheumatol, 2022）。中條-西村症候群・AGS・STING 異常症(SAVI)を対象としたバリシチニブ(JAK 阻害薬)の治験を行い、有効性及び安全性について報告した（Pediatr Rheumatol, in press）。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。自己炎症性疾患の患者会の協力の下、患者会に寄せられた相談事例について、国際

生活機能分類 (ICF) の概念を導入し、ICF における生活機能モデルの構成要素である、「身体機能・身体構造」、「活動」、「参加」のドメインを念頭に、ICF の分類コードを対応させ、相談事例の客観的評価を試みた。その結果、「身体機能」、「活動」、「参加」のそれぞれのドメインの項目との関連が認められた (資料 2)。

D. 考察

昨年度に引き続き JSIAD 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、コンサルト事業を行うことができた。移行期医療に関する 3 つのガイドが予定通り作成された。また、家族性地中海熱、A20 ハプロ不全症に関して、診断や治療において診療に直結する論文報告を行うことができた。

E. 結論

JSIAD と連携して自己炎症性疾患の診療サポートを行い、移行期医療の指針作成や診断や治療に関する論文報告をすることにより、本邦の自己炎症性疾患の診療体制の整備に貢献した。また今後患者 QOL 調査を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto T, Honda Y, Izawa K, Kanazawa N, Kadowaki S, Ohnishi H, Fujimoto M, Kambe N, Kase N, Shiba T, Nakagishi Y, Akizuki S, Murakami K, Bamba M, Nishida Y, Inui A, Fujisawa T, Nishida D,

Iwata N, Otsubo Y, Ishimori S, Nishikori M, Tanizawa K, Nakamura T, Ueda T, Ohwada Y, Tsuyusaki Y, Shimizu M, Ebato T, Iwao K, Kubo A, Kawai T, Matsubayashi T, Miyazaki T, Kanayama T, Nishitani-Isa M, Nihira H, Abe J, Tanaka T, Hiejima E, Okada S, Ohara O, Saito MK, Takita J, Nishikomori R, Yasumi T. Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience. *Front Immunol.* 2022;13:905960.

2. Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, Nishikawa A, Nishikomori R. Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Autoinflammatory Type I Interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS) *Pediatr Rheumatol*, in press.

3. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.*

- 2022;42(3):529-45.
4. Ishikawa M, Konno R, Nakajima D, Gotoh M, Fukasawa K, Sato H, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y. Optimization of Ultrafast Proteomics Using an LC-Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer with Data-Independent Acquisition. *J Proteome Res.* 2022;21(9):2085-93.
 5. Kawashima Y, Nagai H, Konno R, Ishikawa M, Nakajima D, Sato H, Nakamura R, Furuyashiki T, Ohara O. Single-Shot 10K Proteome Approach: Over 10,000 Protein Identifications by Data-Independent Acquisition-Based Single-Shot Proteomics with Ion Mobility Spectrometry. *J Proteome Res.* 2022;21(6):1418-27.
 6. Nakajima D, Ohara O, Kawashima Y. Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry-Based Deep Proteome Analysis for Hydrophobic Proteins from Dried Blood Spots Enriched by Sodium Carbonate Precipitation. *Methods Mol Biol.* 2022;2420:39-52.
 7. Sato H, Inoue Y, Kawashima Y, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Kato D, Mitsunaga K, Yamamoto T, Yamaide A, Tomiita M, Hoshioka A, Ohara O, Shimojo N. In-Depth Serum Proteomics by DIA-MS with In Silico Spectral Libraries Reveals Dynamics during the Active Phase of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACS Omega.* 2022;7(8):7012-23.
 8. Sato H, Nakajima D, Ishikawa M, Konno R, Nakamura R, Ohara O, Kawashima Y. Evaluation of the Suitability of Dried Saliva Spots for In-Depth Proteome Analyses for Clinical Applications. *J Proteome Res.* 2022;21(5):1340-8.
 9. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N. Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis. *Front Immunol.* 2022;13:895765.
 10. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022;13:956795.
 11. Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, Kirino Y, Ikeda K, Yachie A, Migita K, Kishida D, Atsumi T, Kawakami A. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(8):1535-42.
 12. 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*. 2022;32(4):797-802.
13. Chang SY, Kambe N, Fan WL, Huang JL, Lee WI, Wu CY. Incomplete penetrance of NOD2 C483W mutation underlining Blau syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):86.
 14. 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.
 15. Matsuda T, Kambe N, Takimoto-Ito R, Ueki Y, Nakamizo S, Saito MK, Takei S, Kanazawa N. Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis. *Front Immunol*. 2022;13:895765.
 16. Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022;13:951535.
 17. Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol*. 2022;13:930141.
 18. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *日本臨床*. 2022;80(8):1260-4.
 19. 仁平寛士, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太. 【自己炎症性疾患の最前線】アデノシンデアミナーゼ 2(ADA2) 欠損症. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022;77(6):705-10.
 20. 西小森隆太. 小児免疫関連異常症の診療. *久留米医学会雑誌*. 2022;85(6-8):117-25.
 21. 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 井澤和司. 【自己炎症性疾患の治療最前線】自己炎症性疾患治療における生物学的製剤. *臨床免疫・アレルギー科*. 2022;78(5):552-9.
 22. 西小森隆太, 田中征治, 井手水紀, 北城恵史郎. 【発熱と血液疾患】不明熱と自己炎症性疾患. *血液内科*. 2022;85(5):682-90.
 23. 西小森隆太, 田中征治, 八角高裕. 【サイトカインストームと小児疾患】サイトカインストームが関与する疾患 自己炎症性疾患に伴うサイトカインストーム. *小児科診療*. 2022;85(4):467-72.
- ## 2. 学会発表
1. 宮本尚幸, 井澤和司, 禹美敬, 本田吉孝, 八角高裕, 滝田順子, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群に関する全国疫学調査結果の報

- 告. 第 125 回日本小児科学会学術集会 2022. 4. 15-17 (郡山/WEB・Hybrid 開催)
2. 西小森隆太. 自己炎症性症候群の診療の実際(part2). 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid 開催)
 3. 西小森隆太. 難病レジストリ研究の進捗状況 本邦における自己炎症性症候群のレジストリ研究. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid 開催)
 4. 西小森隆太, 田中征治, 荒木潤一郎, 日吉祐介, 井手水紀. 自己炎症性疾患における遺伝子検査. 第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022. 4. 25-27 (横浜/WEB・Hybrid 開催)
 5. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸 舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 収, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid 開催)
 6. 加藤健太郎, 井澤和司, 本田吉孝, 宮本尚幸, 田中孝之, 山岸 舞, 白崎善隆, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 小原 収, 八角高裕, 西小森隆太. クリオピリン関連周期熱症候群における体細胞モザイク変異率の推移とシングルセル解析による病態解明. 第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid 開催)
 7. 西小森隆太, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 金澤伸雄. I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患(NNS/CANDLE、SAVI、及び AGS)を有する日本人患者を対象としたバリシチニブの有効性及び安全性. 第 31 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2022. 10. 14-16 (新潟/WEB・Hybrid 開催)
- 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