

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・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・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	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	シェイム 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。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、今年度も継続して主に以下の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、①

2017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。

(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、“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。

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、“人を対象とする生命科学・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(年間約 800 件)。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(年間約 100 件)。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及び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)。

2) 患者登録システムの推進・全国調査

引き続き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。CDC42 異常症の本邦全2名ならびに病態として、CDC42 異常症が家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFV(蛋白名パイリン)と関連していることを報告した(J Exp Med, 2022)。

ROSAH 症候群の国際共同研究を行い、世界で27名、本邦にも1名の患者が確認された(Ann Rheum Dis, 2022)。慢性再発性多発性骨髄炎の全国調査を継続し、1次調査で289症例の回答があり、二次調査で250症例のデータが集まり、最終的に205症例で解析を行った。本邦に於ける推定患者数は434症例であった(論文投稿準備中)。クリオピリン関連周期熱症候群の全国調査も継続して行い、103名の臨床データの解析が終了した(論文投稿中)。また、A20 ハプロ不全症の全国調査も順調に行われ、本邦に約60名弱の患者が確認され、44症例の臨床情報が収集された(現在データ解析中)。その他、AGS など全国調査を開始準備中である。

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た。Mindsに準拠し、患者及びその家族も参加した(資料3)。それぞれの疾患における推奨文案が完成した。CDC42 異常症、SPENCDIの診療フローチャートが完成した(資料4)。ADA2 欠損症の国際共同研究であるInternational Consensus Statementの作成に加わり、論文投稿中である。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免疫不全・自己炎症学会ホームページへの掲載手続き中である。

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も順次行うことができた。診療ガイドライン作成、改訂についても順調に進行し、骨子は完成した。

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4年度も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. Aoki M, Izawa K, Tanaka T, Honda Y, Shiba T, Maeda Y, Miyamoto T, Okamoto K, Nishitani-Isa M, Nihira H, Imai K, Takita J, Nishikomori R, Hiejima E, Yasumi T. Case Report: A Pediatric Case of Familial Mediterranean Fever Concurrent With Autoimmune Hepatitis. *Front Immunol.* 2022;13:917398.

2. Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P, Hammoud D, Abu-Asab MS, Jittayasothorn Y, Mattapallil MJ, Tsai WL, Ullah E, Zhou P, Tian X, Soldatos A, Moutsopoulos N, Kao-Hsieh M, Heller T, Cowen EW, Lee CR, Toro C, Kalsi S, Khavandgar Z, Baer A, Beach M, Long Priel D, Nehrebecky M, Rosenzweig S, Romeo T, Deutch N, Brenchley L, Pelayo E, Zein W, Sen N, Yang AH, Farley G, Sweetser DA, Briere L, Yang J, de Oliveira Poswar F, Schwartz IVD, Silva Alves T, Dusser P, Koné-Paut I, Touitou I, Titah SM, van Hagen PM, van Wijck RTA, van der Spek PJ, Yano H, Benneche A, Apalset EM, Jansson RW, Caspi RR, Kuhns DB, Gadina M, Takada H, Ida H, Nishikomori R, Verrecchia E, Sangiorgi E, Manna R, Brooks BP, Sobrin L, Hufnagel RB, Beck D, Shao F, Ombrello AK, Aksentijevich I, Kastner DL. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(10):1453-64.
3. Matsubayashi T, Yamamoto M, Takayama S, Otsuki Y, Yamadori I,

- Honda Y, Izawa K, Nishikomori R, Oto T. Allograft dysfunction after lung transplantation for COPA syndrome: A case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6(2):314-8.
4. 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.
 5. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, Kodama K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Uchida T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y, Yasumi T. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med.* 2022;219(6).
 6. Ohto T, Tayeh AA, Nishikomori R, Abe H, Hashimoto K, Baba S, Arias-Loza AP, Soda N, Satoh S, Matsuda M, Iizuka Y, Kondo T, Koseki H, Yan N, Higuchi T, Fujita T, Kato H. Intracellular virus sensor MDA5 mutation develops autoimmune myocarditis and nephritis. *J Autoimmun.* 2022;127:102794.
 7. Tanaka T, Shiba T, Honda Y, Izawa K, Yasumi T, Saito MK, Nishikomori R. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Monocytes/Macrophages in Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:870535.
 8. Higuchi T, Izawa K, Miyamoto T, Honda Y, Nishiyama A, Shimizu M, Takita J, Yasumi T. An efficient diagnosis: A patient with X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) deficiency in the setting of infantile hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed using high serum interleukin-18 combined with common laboratory parameters. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(8):e29606.
 9. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, Kazuma Y, Yoshifuji H, Tabuchi Y, Abe H, Yamamoto M, Nakajima K,

- Tomita O, Yagi Y, Katagiri K, Matsuzaka Y, Takeuchi Y, Hatanaka M, Kanekura T, Takeuchi S, Kadono T, Fujita Y, Migita K, Fujino T, Akagi T, Mukai T, Nagano T, Kawano M, Kimura H, Okubo Y, Morita A, Hide M, Satoh T, Asahina A, Kanazawa N, Kabashima K. Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan. *Allergol Int.* 2023;72(2):297-305.
10. Ohya T, Nishimura K, Murase A, Hattori S, Ohara A, Nozawa T, Hara R, Ito S. Impaired Interleukin-18 Signaling in Natural Killer Cells From Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(6):503-10.
 11. Hirai M, Yagasaki H, Kanezawa K, Ueno M, Shimosawa K, Imai K, Morio T, Kato M, Gocho Y, Narumi S, Ebihara Y, Morioka I. Cord Blood Transplantation in 2 Infants Presenting Monosomy 7 Clonal Hematopoiesis: SAMD9 / SAMD9L Germline Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(2):e290-e3.
 12. 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.
 13. Niwano T, Hosoya T, Kadowaki S, Toyofuku E, Naruto T, Shimizu M, Ohnishi H, Koike R, Morio T, Imai K, Yoshida M, Yasuda S. An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):e337-e40.
 14. Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, Miwa Y, Ohnishi H, Sasai H, Miyako K, Hosokawa J, Kato A, Kobayashi K, Miyazaki T, Shirakami Y, Shimizu M, Iwata H. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1046820.
 15. 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y. A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. *J Dermatol.* 2022;49(12):e441-e3.
 22. Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):37.
 23. Kawakami A, Iwamoto N, Fujio K. Editorial: The role of monocytes/macrophages in autoimmunity and autoinflammation. *Front Immunol.* 2022;13:1093430.
 24. Koga T, Kawakami A. Interleukin-6 inhibition in the treatment of autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022;13:956795.
 25. 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.
26. Shimizu T, Ide H, Tsuji Y, Koga T, Kawakami A. VEXAS syndrome complicated with severe infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(12):e374-e6.
27. 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.
28. 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.
29. Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K. Ten-year-format diary of fever episodes kept over a five-year period by a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2022.
30. 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.
31. Hasegawa Y, Iwata Y, Fukushima H, Tanaka Y, Watanabe S, Saito K, Ito H, Sugiura M, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are involved in enhanced contact hypersensitivity response in IL-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep*. 2022;12(1):13384.
32. Sugiura K. Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(2):315-28.
33. Tachibana K, Kawakami Y, Tokuda M, Sato S, Sugihara S, Miyake T, Sugiura K, Morizane S. Flare-up of generalized pustular psoriasis following Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Two cases without mutations of IL36RN and CARD14 genes. *J Dermatol*. 2022;49(10):e393-e4.
34. Hasegawa M, Fukushima H, Suzuki R, Yamaki Y, Hosaka S, Inaba M, Nakao T, Kobayashi C, Yoshimi A, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Takada H. Effect of Germline MEFV Polymorphisms on the Prognosis of Japanese Children with Cancer: A Regional Analysis. *Oncology*. 2022;100(7):376-83.

35. Shimizu M, Takei S, Mori M, Yachie A. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2022;13:951535.
36. Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K. Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome. *Clin Immunol.* 2022;238:108996.
37. Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Hashimoto H, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Murakami M, Sato H, Sakuma C, Kawashima K, Shakespear N, Uchiyama Y, Watanabe H, Kirino Y, Matsumoto N, Migita K. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:897722.
38. Matsumoto H, Ohashi H, Fujita Y, Yoshida S, Yokose K, Temmoku J, Matsuoka N, Shinden Y, Kusano K, Sonobe T, Nakamoto Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Yago T, Watanabe H, Migita K. Total Hip Joint Replacement in a Patient with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever under Canakinumab Treatment. *Tohoku J Exp Med.* 2022;256(2):169-74.
39. Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases. *Intern Med.* 2022.
40. Akagi T, Hiramatsu-Asano S, Ikeda K, Hirano H, Tsuji S, Yahagi A, Iseki M, Matsuyama M, Mak TW, Nakano K, Ishihara K, Morita Y, Mukai T. TRAPS mutations in *Tnfrsf1a* decrease the responsiveness to TNF α via reduced cell surface expression of TNFR1. *Front Immunol.* 2022;13:926175.
41. Miyazawa H, Wada T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18. *Front Immunol.* 2022;13:930141.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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. 朝倉杏紗圭, 沖 剛, 佐々木 淳, 山鹿友里絵, 廣上晶子, 神菌淳司, 新山 新, 西小森隆太. MEFV 遺伝子関連腸炎の8歳男児例 鑑別診断の重要性. 第125回日本小児科学会学術集会 2022.4.15-17(郡山/WEB・Hybrid開催)
3. 北城恵史郎, 西小森隆太, 島 さほ, 井手水紀, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 大園秀一, 山下裕史朗, 古田拓也, 森坪麻友子, 信澤純人, 吉田朗彦, 吉兼由佳子, 菊池 仁, 小牧 哲, 中村英夫, 森岡基浩. 不明熱の原因疾患としての脳腫瘍 EWSR1-CREM 融合遺伝子を伴った頭蓋内 AFH(angiomatoid fibrous histiocytoma)の1例. 第125回日本小児科学会学術集会 2022.4.15-17(郡山/WEB・Hybrid開催)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 前田由可子, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 西小森隆太, 伊藤秀一, 八角高裕. 自己炎症症候群 本邦初の慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)全国疫学調査 患者数と臨床像. 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)

- 催)
8. 小松 哲, 古田拓也, 北城恵史郎, 森坪麻友子, 菊池仁, 音琴哲也, 西小森隆太, 中村英夫, 杉田保雄, 森岡基浩. 頭蓋内発生に発生した EWSR1-CREM fusion を伴う myxoid mesenchymal tumor の一例. 第 40 回日本脳腫瘍病理学会 2022. 5. 27-28 (川越/WEB・Hybrid 開催)
 9. 西小森隆太. プライマリケアにおける不明熱への対応. 第 31 回日本外来小児科学会年次集会. 2022. 8. 27-28 (福岡)
 10. 田中征治, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 西小森隆太. 当院における小児リウマチ疾患の移行医療における問題点. 九州リウマチ学会 2022. 9. 3-4 (久留米市)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 荒木潤一郎, 日吉祐介, 田中征治, 嘉多山絵理, 名嘉眞武国, 西小森隆太. シクロスポリン単剤で管理できた汎発性膿疱性乾癬(重症例)の 4 歳男児. 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)
 14. 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)
 15. 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典. A20 ハプロ不全症に関する全国疫学調査. 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)
- 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