

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08798

研究課題名（和文）凍瘡様皮疹を呈する自己炎症性疾患における新規遺伝子変異同定と病態解析

研究課題名（英文）Identification and characterization of novel mutations underlying autoinflammatory diseases showing pernio-like eruptions

研究代表者

金澤 伸雄（Kanazawa, Nobuo）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：90343227

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復する父子に見出された、これまでに疾患関連報告のないIFN調節遺伝子のヘテロ変異について機能解析を行い、患者由来検体にてIFN応答異常を認めたが、遺伝子変異を導入した培養細胞では異常を示すことができなかった。生後間もなくから全身に浸潤性紅斑を認めた症例と高齢発症の再発性耳介軟骨炎と多形紅斑様皮疹を呈する症例の遺伝子解析を行い、それぞれSAMD9L関連自己炎症性疾患（SAAD）とVEXAS症候群と診断した。さらに再発性多発性脂肪織炎の幼児例、進行性顔面限局性脂肪萎縮の成人例、重度の凍瘡様皮疹の高齢男性例などの遺伝子解析を行い、候補遺伝子について病原性を精査中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復する父子例に、これまでに疾患関連報告のないIFN調節遺伝子のヘテロ変異を同定し、その機能解析を本研究の中心課題として取り組んだが、疾患の原因と確定するには至らなかった。コロナ禍を挟み5年間研究を継続したにも関わらず、新規疾患関連遺伝子を見出すには至らなかったが、既報疾患ながら本邦初の症例を見出すなど、IRUDや厚労研究班などの大きな枠組みと連携し、臨床病理像と遺伝子変異の意義の双方をよく理解したphysician-scientistが臨床現場からターゲットを絞った研究を機能的に運営することで大きな枠組みの隙間を埋める、という当初の目標の一部は達成できたと考える。

研究成果の概要（英文）：Since a heterozygous mutation in IFN regulatory genes, which have not been reported to be associated with any disease, was identified in a father and son who had recurrent fever and chilblain-like skin rash since infancy, functional analysis of the mutation was performed. The father- and son-derived samples showed abnormal IFN responses, but the same responses were not found in the gene-mutated cultured cells. Genetic analysis was performed on a case with generalized infiltrative erythema shortly after birth and cases with recurrent auricular chondritis and erythema multiforme-like skin rash in later life, and they were diagnosed as SAMD9L-associated autoinflammatory disease (SAAD) and VEXAS syndrome, respectively. In addition, genetic analyses have been performed on a young child with recurrent multiple panniculitis, an adult with progressive facial localized lipatrophy, and an elderly male with severe pernio-like skin rash, and the pathogenicity of candidate genes is being examined.

研究分野：皮膚炎症免疫学

キーワード：凍瘡様皮疹 自己炎症性疾患 新規遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

1997年の家族性地中海熱 (FMF)、1999年のTNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の原因遺伝子の同定に端を発する遺伝性自己炎症性疾患の研究領域は、次世代シーケンサーに代表される革新的な遺伝子解析技術の進歩により爆発的にその裾野を拡大している。自然免疫制御因子の中でも、プロトタイプであるクリオピリン関連周期性熱症候群 (CAPS) の原因の *NLRP3* やブラウ症候群の原因の *NOD2* に代表されるNLRファミリー分子だけでなく、TRAPSの原因の *TNFRSF1* や汎発性膿疱性乾癬の原因の *IL36RN* などのサイトカイン関連分子、NNSの原因の *PSMB8* などのプロテアソーム関連分子、さらに *PLCG2* や *TNFAIP3* などの細胞内シグナル関連分子など、さまざまな炎症免疫制御因子の遺伝子変異による疾患が見出され、国際的な自己炎症性疾患関連遺伝子変異データベースである *Infervers* には30もの疾患原因遺伝子が登録されている。臨床的にも、周期性熱症候群だけでなく肉芽腫性疾患、血管炎症候群、炎症性腸疾患、炎症性角化症、好中球性皮膚症など、いわゆる膠原病類縁疾患を網羅しさらに臓器特異的慢性炎症性疾患を取り込み、まさに炎症免疫制御異常症として拡大しつつある。

一方、病態メカニズムとしては、*NLRP3* インフラマソームを起点としたIL-1 β 産生系の制御異常をきたし抗IL-1 β 抗体が有効な疾患が多いが、抗IL-1 β 抗体が無効な疾患では病態も明らかでなく確立した治療法がないというのが実情である。そのような中、NNSなどPRAASではメカニズム不明ながらI型IFN異常を伴うことが判明し、同じくI型IFN異常が病態として想定されているSLE、強皮症や皮膚筋炎などの全身性自己免疫疾患との関連が注目されている。さらに、家族性凍瘡様ループスなどの臨床像をとるエカルディ・グティエール症候群 (AGS) の原因遺伝子が次々と発見され、核酸の代謝や認識異常に始まるI型IFN異常症の全貌が明らかになりつつあることを受け、今やPRAASは、AGSとともに自己免疫疾患との接点に位置し、インフラマソーム - IL-1 β 異常による古典的な自己炎症性疾患に対して、I型IFN異常による新しい自己炎症性疾患として、第2の極を形成している。

申請者は、本邦で自己炎症性疾患が認識され始めた黎明期にブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの症例を経験したのを契機に、和歌山地方に集積するNNSの原因遺伝子を同定する等、パイオニアの一人として皮膚科医の視点から様々な遺伝性自己炎症性疾患の臨床と研究に従事してきた。平成27年度から代表として3年間おこなった基盤研究「エキソーム解析による地域潜在性遺伝性自己炎症性疾患の発掘と創薬ターゲットの同定」では、全国各地に新たなFMF、ブラウ症候群、PAPA症候群、AGSの症例を見出すとともに、沖縄の幼児症例に新規 *PSMB9* ヘテロ変異を見出し、新たな共同研究によるノックインマウスの治験も含め、PRAASで想定されているプロテアソーム機能低下、ユビキチン蓄積を伴う炎症とは異なる新たなメカニズムの存在を捉えている。さらに最近、疾患との関連の報告のないIFNシグナル制御因子に変異のある幼児症例を見出し、解析を開始している。

2. 研究の目的

本研究では、これらの研究を発展的に継承し、また申請者が分担あるいは連携研究者として参加中の厚生労働科学研究や日本医療研究開発機構 (AMED) などのプロジェクトと有機的に結合しつつ、IFN異常症を特徴づける臨床症状として「凍瘡様皮疹」、病理所見として「液状変性」を呈する未診断例を集めて網羅的ゲノム解析を行うことで、新たなIFN異常症を発掘し、創薬ターゲットとなる新たな機能的遺伝子変異を見出すことを目指す。

次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析による新規遺伝子変異の同定そのものは、むしろ時代の大きな流れであり、平成27年度よりはAMED主導で「未診断疾患イニシアチブ (IRUD)」が始まり、本研究で連携している長崎大学人類遺伝学教室はその中央拠点機関の一つでもある。一方、既存の原発性免疫不全症や遺伝性自己炎症性疾患については、厚労省班会議や本年新しく立ち上がった日本免疫不全・自己炎症学会を中心に、患者レジストリ (PIDJ) と診断のための関連遺伝子パネル解析のシステム構築が進んでいる。申請者は、これらの大きな枠組みに加え、それらと連携しつつ、臨床病理像と遺伝子変異の双方の意義をよく理解した physician-scientist が主体となって、臨床現場からターゲットを絞った研究を提起し機能的に運営することで大きな枠組みの穴を埋める必要性とその成果を実感している。本研究によって、IFN異常症に直結する新規遺伝子変異が明らかになれば、創薬ターゲットとして更なる研究の展開が期待され、その患者のみならずNNSや各種全身性自己免疫疾患の患者にも有効な治療薬開発につながる可能性がある。

3. 研究の方法

本研究においては、凍瘡様皮疹や病理所見にて液状変性を呈し、臨床的にIFN異常症が疑われるも *PSMB8* と *TREX1* 遺伝子に変異を認めない症例を全国から集め、平成30年度より3年間で20例を目標に、患者の同意を得て末梢血を採取する。抽出したゲノムDNAを連携している長崎大学人類遺伝学教室に送付し、PRAASやAGSなどのIFN異常症の原因として報告されたものを含め、

IFN応答遺伝子の発現に至る経路とその調節に関わる約90の遺伝子を網羅したカスタムパネル解析を行う。同時に患者の両親の同意も得られれば、患者とトリオでのエキソーム解析も行い、独自の選別システムを用いて候補遺伝子変異を検索する。有力な新規の候補遺伝子変異が見いだされれば、患者由来細胞や組織を用いて可能な限り機能解析を行い、変異が機能的なものであることを確認する。具体的には、患者末梢血から不死化B細胞、また可能であれば患者皮膚から初代培養線維芽細胞を作成し、予想される機能変化について検討する。候補遺伝子が疾患との関連が報告されているものであればまずその機能について、報告のないものであれば予想される機能について、患者両親由来細胞や健常者由来細胞をコントロールとして比較検討する。細胞レベルで機能的差異が見られれば、臨床応用されているJAK阻害薬をはじめ、NNSで関与が想定されているMAPキナーゼ経路の阻害薬などを添加し、機能的差異の是正が可能か確認する。さらに同様の検討をPSMB8変異NNS患者やTREX1変異AGS患者由来細胞についても行い、IFN異常症としての共通点と相違点、薬剤の効果の違いを比較検討し、臨床応用の予備データとする。まずは、最近見出した、これまでに疾患との関連の報告のないIFNシグナル制御因子の新規複合ヘテロ変異について、患者と両親由来不死化B細胞を作成し、患者由来細胞特異的にIFN異常症につながる機能的差異があるかどうか、さらに可能であれば正常遺伝子の導入によってその機能的差異が改善されるかどうか検討し、見出した新規変異が原因であることを証明する。

4. 研究成果

まず、乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復する父子に見出された、これまでに疾患との関連の報告のない IFN 調節遺伝子のヘテロ変異について機能解析を行った。症状のある父子由来末梢血単核球および不死化 B 細胞において無刺激あるいは IFN γ 刺激後の p-STAT1 の発現増強を認め、また末梢血単核球の mRNA 発現解析にて父子ともに IFN 応答遺伝子の発現亢進を認めた。さらに、皮疹生検組織の免疫組織学的検討により、父子ともに MPO 陽性好中球と CD68 陽性マクロファージの浸潤と p-STAT1 の発現を認めた。以上から、父子ともに IFN 応答異常のあることが示された。当初、子に認めた複合ヘテロ変異で発症すると想定し、正常遺伝子の導入で IFN 応答異常が改善するか検討することを予定していたが、父子共通のヘテロ変異による機能獲得の可能性が強まったため、この遺伝子を欠損する培養細胞に変異遺伝子を導入し IFN で刺激後の応答遺伝子の発現をルシフェラーゼアッセイで確認する系を用いて検証を進めた。刺激や条件を様々に変えて検証を行ったが、変異による差を認めず、患者由来細胞で認めた IFN 応答異常がこの変異に関連すると証明することはできなかった。

新規症例の解析としては、まず、日本免疫不全・自己炎症学会の症例相談された、生後3ヶ月発症の発熱や成長障害を伴う再発性多発性脂肪織炎にて Weber-Christian 病と診断されている小児例について、PSMB8 と TREX1 変異のないことを確認し、長崎でのパネル遺伝子解析をと両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、末梢血での mRNA 発現による IFN score は高いものの、候補となる遺伝子変異を見出すことはできなかった。

生後間もなくから発熱を伴わない全身に浸潤の強い浮腫性紅斑が多数出現し、CRP 高値と進行性の貧血を認める症例についてトリオエキソーム解析を行い、本邦ではまだ報告のない SAMD9L 遺伝子の1塩基挿入変異を見出した。SAMD9L は常染色体優性遺伝性疾患の運動失調-汎血球減少症候群 (APS) の原因遺伝子として知られ、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病とも関連することが報告されているが、最近、デノボのフレームシフト変異による自己炎症性疾患 (SAMD9L-mediated autoinflammatory disease: SAAD) が報告されており、本邦初の症例として報告した。

また、64歳発症の発症の再発性耳介軟骨炎と発熱を伴う多形紅斑様皮疹にてシュニッツラー症候群との診断で加療されていた症例について、最近報告された VEXAS 症候群を疑って UBA1 遺伝子の変異を検討したところ、既報の疾患関連遺伝子変異をほぼヘテロで見出し、診断確定となった。血液と共に唾液や皮疹、筋炎の生検組織を用いた UBA1 遺伝子解析を行い、それぞれに異なる頻度で変異を見出したことから、モザイクであることを証明でき、報告した。さらに、原因不明の好中球性皮膚症として報告されていた症例についても、同様に各種サンプルについて UBA1 遺伝子解析を行い、先の症例と同じ変異を見出すと同時に、異なる頻度パターンのモザイクであることを示した。さらにもう1例、臨床的に VEXAS 症候群が疑われた新規症例についても検討したが、UBA1 遺伝子の体細胞変異は同定されなかった。

成人後に顔面の限局性脂肪萎縮で発症し、慢性的に発熱に伴って倦怠感や皮疹を繰り返すが、末梢血の mRNA 発現解析で IFN signature を認めた以外は血液検査で異常を認めない症例について、両親とともにトリオでエキソーム解析を行った結果、エカルディ・グティエール症候群において最近原因遺伝子であることが報告された LSM11 遺伝子に低頻度バリエーションを見出し、さらに精査中である。

また、全指と耳介に激しい凍瘡様皮疹を認める高齢男性例について、やはりエカルディ・グティエール症候群の原因遺伝子として知られる SAMHD1 遺伝子の全長にわたって 25% 欠失と意義不明のヘテロ変異を認め、ゲノム異常について更なる精査中である。

また、全身アトピー性皮膚炎が疑われるもかゆみがなく、生検組織の病理組織学的検討にて液状変性を認め、自己炎症性角化症が疑われた症例において、魚鱗癬と自己炎症を含めたパネル遺伝子解析を行ったが、有意な変異は見出せなかった。

さらに、全身紅皮症の高齢患者と幼小児期から爪甲異常と頭部角化性病変を示す中年女性について、自己炎症性角化症を疑ってエキソーム解析を行ったが、有意な変異を見出すことはできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 47
2. 論文標題 プロテアソーム異常による自己炎症性疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 兵庫医科大学医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 41-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 2
2. 論文標題 自己炎症性疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 735-742
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 38
2. 論文標題 PRAASの基本病態と新概念	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 116-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 86
2. 論文標題 プロテアソーム関連自己炎症性症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 331-336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 3
2. 論文標題 自己炎症性凍瘡様ループス	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 473-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Tomoko, Kambe Naotomo, Takimoto-Ito Riko, Ueki Yoko, Nakamizo Satoshi, Saito Megumu K., Takei Syuji, Kanazawa Nobuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Potential Benefits of TNF Targeting Therapy in Blau Syndrome, a NOD2-Associated Systemic Autoinflammatory Granulomatosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 895765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.895765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Takayuki, Honda Yoshitaka, Izawa Kazushi, Kanazawa Nobuo, Kadowaki Saori, Ohnishi Hidenori, Fujimoto Masakazu, Kambe Naotomo, Kase Naoya, Shiba Takeshi, Nakagishi Yasuo, Akizuki Shuji, Murakami Kosaku, Bamba Masahiro, et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 905960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.905960	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuki Yasunori, Kawai Rana, Suyama Takayuki, Katagiri Kazumoto, Kanazawa Nobuo, Inaba Yutaka	4. 巻 49
2. 論文標題 A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e441-e443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takimoto-Ito Riko, Kambe Naotomo, Kogame Toshiaki, Nomura Takashi, Izawa Kazushi, Jo Tomoyasu, Kazuma Yasuhiro, Yoshifuji Hajime, Tabuchi Yuya, Abe Hiroyasu, Yamamoto Mayuko, Nakajima Kiniko, Tomita Ozumi, Yagi Yosuke, Kanazawa Nobuo, et al	4. 巻 72
2. 論文標題 Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 297-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Nobuo, Ishii Taeko, Takita Yasushi, Nishikawa Atsushi, Nishikomori Ryuta	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Rheumatology	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12969-023-00817-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 76
2. 論文標題 プロテアソームとその異常による病態	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 451-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 20
2. 論文標題 Schnitzler症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Visual Dermatology	6. 最初と最後の頁 619-621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Mizuho, Li Hong-jin, Okafuji Ikuo, Fujisawa Akihiko, Ehara Mizue, Kambe Naotomo, Furukawa Fukumi, Kanazawa Nobuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Sustained Surface ICAM-1 Expression and Transient PDGF-B Production by Phorbol Myristate Acetate-Activated THP-1 Cells Harboring Blau Syndrome-Associated NOD2 Mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Children	6. 最初と最後の頁 335 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children8050335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukumura Erina, Nakai Kozo, Togo Sayaka, Tokimasa Sadao, Kanazawa Nobuo, Tsuruta Daisuke	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of Muckle-Wells syndrome with obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e438-e439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Hamazaki Jun, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Mizushima Tsunehiro, Hamada Satoru, Hamada Kazuya, Kawamoto Norio, Kadowaki Saori, Honda Yoshitaka, Izawa Kazushi, Nishikomori Ryuta, et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inaba Yutaka, Kanazawa Nobuo, Muraoka Kyoko, Yariyama Azusa, Kawaguchi Ami, Kunimoto Kayo, Kaminaka Chikako, Yamamoto Yuki, Tsujioka Kaoru, Yoshida Akira, Yanagi Teruki, Jinnin Masatoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Dupilumab Improves Pruritus in Netherton Syndrome: A Case Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Children	6. 最初と最後の頁 310 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children9030310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kase Naoya, Terashima Madoka, Ohta Akira, Niwa Akira, Honda-Ozaki Fumiko, Kawasaki Yuri, Nakahata Tatsutoshi, Kanazawa Nobuo, Saito Megumu K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pluripotent stem cell-based screening identifies CUDC-907 as an effective compound for restoring the in vitro phenotype of Nakajo-Nishimura syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 455 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.20-0198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ayaki T., Murata K., Kanazawa N., Uruha A., Ohmura K., Sugie K., Kasagi S., Li F., Mori M., Nakajima R., Sasai T., Nishino I., Ueno S., Urushitani M., Furukawa F., Ito H., Takahashi R.	4. 巻 46
2. 論文標題 Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 579 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Kenjiro, Tojyo Itaru, Shintani Yukari, Nakanishi Takashi, Mizobata Naoki, Takeda Yuya, Suzuki Shigeru, Ieda Shinsuke, Ueda Masamichi, Kanazawa Nobuo, Fujita Shigeyuki	4. 巻 32
2. 論文標題 Dental treatment for patients with Nakajo-Nishimura syndrome: Report of three cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 129 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.10.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinar Yael, Ceccherini Isabella, Rowczenio Dorota, Aksentijevich Ivona, Arostegui Juan, Ben-Chetrit Eldad, Boursier Guilaine, Gattorno Marco, Hayrapetyan Hasmik, Ida Hiroaki, Kanazawa Nobuo, et al	4. 巻 66
2. 論文標題 ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry	6. 最初と最後の頁 525 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/clinchem/hvaa024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 森めぐみ、金澤伸雄、村田謙也、伊東秀文	4. 巻 37
2. 論文標題 筋炎と遺伝性筋疾患の間－中條-西村症候群－	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療	6. 最初と最後の頁 162-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 78増刊号7
2. 論文標題 CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 432-435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nohara Takuma, Yanagi Teruki, Yabe Ichiro, Ota Nakao, Kanazawa Nobuo, Ujiie Hideyuki, Kosumi Hideyuki, Mai Yosuke, Shimizu Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Familial chilblain lupus with TREX1 mutation and cerebrovascular disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e724 ~ e724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2665-9913(20)30039-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Nobuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Designation of Autoinflammatory Skin Manifestations With Specific Genetic Backgrounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.00475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 293
2. 論文標題 AGS, SAVI, FCL/自己炎症性凍瘡様ループス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monthly Book Derma まるわかり！自己炎症性疾患	6. 最初と最後の頁 43-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 国本佳代、金澤伸雄	4. 巻 293
2. 論文標題 NNS, PRAAS, ORAS/自己炎症性脂肪萎縮症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monthly Book Derma まるわかり！自己炎症性疾患	6. 最初と最後の頁 33-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 27
2. 論文標題 プロテアソーム機能異常 (プロテアソーム関連自己炎症性症候群) による炎症病態	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 386-391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 改正恒康、金澤伸雄、邊見弘明	4. 巻 80
2. 論文標題 自己炎症と獲得免疫不全を呈するプロテアソーム機能異常症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 49-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 70
2. 論文標題 中條・西村症候群/プロテアソーム関連自己炎症性症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 478-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 66
2. 論文標題 自己炎症性疾患	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 皮膚科の臨床	6. 最初と最後の頁 41-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 (345)
2. 論文標題 紅斑症の診療：紅斑を伴う自己炎症性疾患	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Monthly Book Derma	6. 最初と最後の頁 67-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Natsu, Murata Teruasa, Sugisawa Takaaki, Gomi Fumi, Kanazawa Nobuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Uveitis in a psoriasis vulgaris patient receiving deucravacitinib: a case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 12545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/jcia.2024.12545	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 金澤伸雄	4. 巻 (29)
2. 論文標題 Weber-Christian症候群	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズNo.29 血液症候群（第3版）－その他の血液疾患を含めて－ IV	6. 最初と最後の頁 504-507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Izumi, Kato Takashi, Kanazawa Nobuo, Kaisho Tsuneyasu	4. 巻 1444
2. 論文標題 Autoinflammatory Diseases Due to Defects in Degradation or Transport of Intracellular Proteins	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 83-95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-99-9781-7_6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Miyamoto T, Izawa K, Honda Y, Kanazawa N, Ohnishi H, Nishikomori R, Yasumi T
2. 発表標題 Assessment of type 1 interferon signature in undifferentiated inflammatory diseases.
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松木康謙, 河合良奈, 片桐一元, 金澤伸雄, 中谷友美, 稲葉豊
2. 発表標題 発熱・皮疹を繰り返し、増悪時に筋炎を生じたVEXAS症候群の1例
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 自己炎症性疾患を知り、「わからない」疾患を減らそう
3. 学会等名 第46回日本小児皮膚科学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 改正恒康, 金澤伸雄, 邊見弘明, 佐々木泉, 加藤喬, 山本明日美
2. 発表標題 和歌山からの研究発信 ―自己炎症性疾患―
3. 学会等名 第90回和歌山医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西小森隆太, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 金澤伸雄
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 プロテアソーム関連自己炎症性症候群.
3. 学会等名 第74回日本皮膚科学会西部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎と自己炎症性疾患
3. 学会等名 第38回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 プロテアソーム関連自己炎症性症候群の最近の話題
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 西小森隆太
2. 発表標題 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52週投与時の長期有効性及び安全性
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kambe N, Takimoto-Ito R, Kanazawa N
2. 発表標題 Summary of all cases of Schnitzler syndrome in Japan
3. 学会等名 51st Annual ESDR Meeting 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白木真由香, 門脇紗織, 川本典生, 仁平寛士, 本田吉孝, 井澤和司, 金澤伸雄, 木下晃, 吉浦孝一郎, 大西秀典
2. 発表標題 生後早期より紅斑、進行性の貧血、持続性の炎症反応増加を認めSAMD9L-associated autoinflammatory diseaseと診断した1例
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 自己炎症をメカニズムから捉える インターフェロノパシー
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 好中球関連皮膚疾患 Up to date 好中球関連皮膚疾患総論
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 プロテアソーム・ユビキチン関連自己炎症性疾患
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片桐一元, 松木康謙, 河合良奈, 稲葉豊, 中谷友美, 金澤伸雄
2. 発表標題 発熱・蕁麻疹様の皮疹を繰り返し、増悪時に筋炎を生じたVEXAS症候群の一例
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, Ohnishi H, Hamazaki J, Mishima H, Kinoshita A, Mizushima T, Murata S, Yoshiura KI, Kaisho T
2. 発表標題 Unique location in the immunoproteasome complex of a variant causing proteasome- associated autoinflammatory syndrome with immunodeficiency
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hemmi H, Orimo T, Sasaki I, Kato T, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Ohnishi H, Kanazawa N, Kaisho T
2. 発表標題 Impaired development of myeloid cells in proteasome subunit mutant mice
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanazawa N
2. 発表標題 Autoinflammatory diseases with urticarial dermatosis
3. 学会等名 GA2LEN UCARE Urticaria Conference 2021(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白木真由香, 門脇紗織, 川本典生, 仁平寛士, 本田吉孝, 井澤和司, 金澤伸雄, 木下晃, 吉浦孝一郎, 大西秀典
2. 発表標題 生後早期より紅斑, 進行性の貧血, 持続性の炎症反応増加を認めSAMD9L-associated autoinflammatory diseaseと診断した1例
3. 学会等名 第4回日本免疫不全自己炎症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kanazawa N
2. 発表標題 Proteasomopathies with autoinflammation.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanazawa N, Ida H, Kinjo N, Ishikawa T, Nishikomori R.
2. 発表標題 Diagnostic criteria for proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAASs) including Nakajo-Nishimura syndrome, JMP syndrome and CANDLE syndrome.
3. 学会等名 The International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 薄井利大, 江波戸孝輔, 高野哲郎, 小原宏哉, 増澤真実子, 本田吉孝, 金澤伸雄, 天羽康之
2. 発表標題 TREX1遺伝子変異を認めたFamilial chilblain lupusの1例
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 脂肪萎縮症・脂肪壊死症を極める
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 サルコイドーシスを始めとする肉芽腫性疾患の治療
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 自己炎症性疾患の考え方
3. 学会等名 第39回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加瀬直也，丹羽明，金澤伸雄，齋藤潤
2. 発表標題 再生効率に着目した中條・西村症候群における骨格筋萎縮の評価
3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄, 石井泰子, 多喜田保志, 西川厚嗣, 西小森隆太
2. 発表標題 I型インターフェロン関連自己炎症性疾患 (NNS/CANDLE、SAVI、AGS) 日本人患者における高用量パリシチニブ52週内服の有効性と安全性
3. 学会等名 第47回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡辺奈津, 村田光麻, 金澤伸雄, 杉澤孝彰, 五味文
2. 発表標題 デュークラバンチニブ投与後にブドウ膜炎をきたした尋常性乾癬の1例
3. 学会等名 第38回日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 Sweet病とVEXAS症候群
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷諭美, 川邊智宏, 岸崇之, 金澤伸雄, 井田弘明, 針谷正祥, 宮前多佳子
2. 発表標題 自己炎症性角化症が疑われる皮膚変性病変を認めた13歳女児例
3. 学会等名 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 原知之, 加藤喬, 濱崎純, 木下晃, 稲葉豊, 佐々木泉, 吉浦孝一郎, 神人正寿, 改正恒康, 金澤伸雄
2. 発表標題 中條-西村症候群のモデルとしてのPsm8 G201V変異ノックインマウスの作製と特性評価
3. 学会等名 第7回日本免疫不全・自己炎症学会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 金澤伸雄, 石原朋典, 前尾和沙, 天城今日子, 横山聡子, 北佳奈子, 高瀬真由, 村田光麻, 今井康友, 夏秋優, 山西清文
2. 発表標題 自己炎症・自己免疫・先天性魚鱗癬パネル遺伝子解析を行った慢性苔癬状秕糠疹の成人例
3. 学会等名 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第402回例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金澤伸雄
2. 発表標題 ウバダシチニブが有効であったブラウ症候群の成人例
3. 学会等名 第196回日本皮膚科学会鹿児島地方会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hara T, Kato T, Hamazaki J, Kinoshita A, Inaba Y, Sasaki I, Yoshiura KI, Jinnin M, Kaisho T, Kanazawa N
2. 発表標題 Generation and characterization of the Psm8 G201V mutation knock-in mice as a model for Nakajo-Nishimura syndrome
3. 学会等名 International Society for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kambe N, Takimoto-Ito R, Izawa K, Kanazawa N
2. 発表標題 Evaluation of colchicine treatment for Schnitzler syndrome in Japan
3. 学会等名 Annual Meeting 2023 of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kato T, Yamamoto A, Sasaki I, Wakaki-Nishiyama N, Hemmi H, Kanazawa N, Ise W, Kaisho T
2. 発表標題 Impaired plasma cell differentiation in a novel model mouse of the proteasome-associated autoinflammatory syndromes with immunodeficiency
3. 学会等名 JSICR/MMCB2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 サルコイドーシス診療の手引き2023	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	国本 佳代 (Kunimoto Kayo) (10438278)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------