

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591651

研究課題名(和文) 難治性慢性炎症疾患における自己炎症シグナル活性化の探索のための基盤創成

研究課題名(英文) Preparation for the basis of searching for activated autoinflammatory signals in intractable chronic inflammatory disorders

研究代表者

金澤 伸雄 (Kanazawa, Nobuo)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：90343227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：稀少遺伝性自己炎症疾患の解析によって遺伝子変異に基づく炎症制御シグナル異常を同定し、難治性慢性炎症疾患における異常シグナルの関与を検知し病態解明やテーラーメイド治療につなげることを目指し、PSMB8変異が同定された中條-西村症候群、新規IL36RN変異が同定された汎発性膿疱性乾癬、新規LIG4変異が同定された遅発型原発性免疫不全症などについて細胞機能異常の検索を行い、さらに新規遺伝性自己炎症疾患が疑われる症例についてエキソーム解析を行い予想されるシグナル異常の確認を進めた。当初の目標達成には至っていないが、遺伝性炎症疾患における炎症制御シグナル異常の解明が進み、今後の更なる展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：To identify dysregulated inflammatory signals due to genetic mutations by analyzing rare hereditary autoinflammatory disorders, and to apply the detection of their involvement in intractable chronic inflammatory disorders for clarification of the pathophysiology and development of tailor-made therapeutics for these disorders, abnormal cellular functions were sought in Nakajo-Nishimura syndrome in which a PSMB8 mutation was identified, generalized pustular psoriasis in which a novel IL36RN mutation was identified, and late-onset primary immunodeficiency in which a novel LIG4 mutation was identified. Furthermore, exome sequencing and search for expected dysregulation of inflammatory signals were performed in cases suspected to be suffering from novel hereditary autoinflammatory diseases. Although the original aim has not been achieved, progress in the clarification of dysregulated inflammatory signals in hereditary inflammatory disorders will lead to further development of the study.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚炎症・再生学

### 1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで、若年発症サルコイドーシスと中條-西村症候群という遺伝性自己炎症疾患を対象とした臨床と研究に従事し、疾患の理解を深めてきた。自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) とは、感染症や自己免疫疾患、アレルギー疾患、免疫不全症とは明らかに異なる全身性炎症性疾患であり、古典的遺伝性周期熱症候群と呼ばれる家族性地中海熱・高IgD症候群・TNF受容体関連周期熱症候群に加え、家族性寒冷蕁麻疹・Muckle-Wells症候群・CINCA症候群の総称であるクリオピリン関連周期熱症候群、肉芽腫を形成するBlau症候群と若年発症サルコイドーシスなどを含む。これらの疾患はいずれも自然免疫系の制御因子、特にNLRファミリー分子の変異による好中球や単球・マクロファージ系の異常活性化を伴う。これらの一遺伝子の変異によって「自動的に」疾患を発症する遺伝性自己炎症疾患は、変異遺伝子の同定によって疾患発現にクリティカルなシグナル分子を同定でき、それをターゲットとする分子標的薬の開発への道筋を容易に立てることができる。実際、クリオピリン関連周期熱においては、クリオピリンインフラマソームによって活性化されるIL-1 $\beta$ の阻害薬であるIL-1受容体アンタゴニストや抗IL-1 $\beta$ 抗体が著効を示す。

一方、難治性慢性炎症疾患の中には、ステイル病やベーチェット病、スイート症候群、サルコイドーシスなど、遺伝性自己炎症疾患との臨床的類似性から「非遺伝性」自己炎症疾患とされる疾患も少なくなく、実際それらの中には抗IL-1治療が奏効する例も報告されている。これらの疾患は、遺伝子要因としては多因子性であり、SNP解析をしてもその分子の機能的関与を明らかにすることは容易ではない。しかし、遺伝性自己炎症疾患の臨床と研究で蓄積されてきた知見を非遺伝性難治性慢性炎症疾患に応用し、これまでに疾患や症状発現にクリティカルと判明している自己炎症シグナル分子の活性化の有無を蛋白質アレイにて網羅的に解析できれば、オーダーメイド的に、既存の分子標的薬の適応の検索、あるいは新しい分子標的薬の開発につながる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、遺伝性自己炎症疾患の臨床と研究で蓄積されてきた知見を非遺伝性難治性慢性炎症疾患に応用し、症例ごとに既存の分子標的薬の適応を検索し、さらには新しい分子標的薬を開発するための基盤作りを行うことを目的とする。

### 3. 研究の方法

具体的には、これまでに疾患や症状の発現にとってクリティカルと判明している自

己炎症シグナル分子、例えばクリオピリン (活性化カスパーゼ1、活性化IL-1 $\beta$ )、NOD2 (RICK)、TNFR1からのシグナル経路上に存在するアダプター、エフェクター分子、さらにNF- $\kappa$ B、MAPK経路の各成分、またチロシンリン酸化やクリービジされた成分分子の活性化の有無を網羅的に解析する蛋白質アレイを作成し、患者末梢血あるいは病変部組織、浸潤細胞などの患者検体における各シグナル活性化の有無を検証することで、疾患名にとらわれず症例ごとに、既存の分子標的薬の適応あるいは新しい分子標的薬の開発の可能性を探る。初年度は、単一遺伝子疾患である本疾患をモデルに、インフォームドコンセント (当大学倫理委員会で既に承認済み) を得て採取した血液、組織あるいはさらに単離した多核白血球や単核球、浸潤細胞から全あるいは核蛋白質を抽出し、蛋白質アレイで異常経路を同定できるか検討する。見出された異常シグナルについては、western blot や dot blot、免疫染色法などでも確認する。

平成24年度以降は、非遺伝性自己炎症疾患とされるステイル病やベーチェット病、スイート症候群、サルコイドーシスのほか、皮膚科臨床で問題となる治療に抵抗性の重症乾癬、アトピー性皮膚炎患者を対象に、初年度に調製した蛋白質アレイを用いて、異常シグナル経路を同定できるか検討する。さらに、ステロイドやコルヒチン等の投与によって症状が改善した場合、薬物投与前と後で特異的な違いがないか検索し、薬物の作用から予想される結果であることを確認する。

### 4. 研究成果

初年度にあたる平成23年度は、和歌山・泉南地域に患者が集中する中條-西村症候群について、当初蛋白質アレイによる異常シグナル経路の検出を予定していたが、当疾患がPSMB8のG201V変異によるプロテアソーム機能不全とそれに伴うユビキチン蓄積が原因であることが明らかとなり、むしろ末梢血単核球や皮疹の生検組織におけるユビキチン蓄積の検出を第一目標に、さらに末梢血単核球の細胞内FACSによるIL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6の過剰産生の検討、サイトスピン標本の染色によるNF- $\kappa$ B p65、リン酸化ERK、JNK、p38 MAPKの核への移行・蓄積について検討した。その結果、FACSでは患者末梢血単核球と健常者末梢血単核球の表現型に明らかな差を認めなかったものの、サイトスピン標本の染色により、患者末梢血単核球と全身アトピー性皮膚炎患者末梢血単核球に多量のK48ユビキチンのリソソームへの蓄積を認めたのに対し、健常者末梢血単核球におけるユビキチンの蓄積は軽微であった。また、PSMB8のT75M変異が見出されたCANDLE症候群において、末梢血単核球においてIFN $\gamma$ 刺激後のSTAT1リン酸化が

過剰となることが病態と関連すると報告されたが、中條-西村症候群患者では健常人に比べむしろ低値であり、変異の違いによって異常シグナルが異なる可能性が示唆された。平成 24 年度はさらに多くの患者でユビキチンの蓄積を検討するとともに、さらに新規 *IL36RN* 変異が同定された汎発性膿疱性乾癬、新規 *LIG4* 変異が見出された WHIM 症候群様複合型免疫不全症、*KRT16* 変異が見出された先天性爪甲肥厚症などの遺伝性炎症・皮膚疾患患者を新たに見出したことを契機に、それぞれの遺伝子変異と関連する細胞異常の検索を行った。特に WHIM 症候群様複合型免疫不全症の症例においては、当初 WHIM 症候群の原因遺伝子である *CXCR4* の機能異常を疑って末梢血単核球における *CXCL1* 投与後の *CXCR4* の細胞表面からの取り込みを検討し、患者特異的に取り込み低下を認めたにもかかわらず、*CXCR4* 遺伝子には変異が見られず、エクソーム解析によってようやく新規 *LIG4* 遺伝子の複合ヘテロ変異を見出した。このことは、特定の遺伝子変異に直結すると思われるような細胞機能異常があっても、直接そのシグナルとは無関係に思われる予想外の遺伝子の変異が原因であり得ることを示しており、そのどちらを病態の中心と考え治療のターゲットとすべきか、本研究の推進にあたって改めて吟味する必要があると示唆された。また、病態形成に重要と考えられる IL-6 を抑制する抗 IL-6 受容体抗体製剤を投与した中條-西村症候群の 1 症例について、投与前後の末梢血中のサイトカイン、ケモカイン、アディポサイトカイン値の経時的推移を検討中である。最終年度の平成 25 年度は、中條-西村症候群が疑われて当科に紹介されたが *PSMB8* 変異が見いだされない症例の中から、中條-西村症候群の臨床診断基準案を満たす 2 症例と寒冷蕁麻疹の臨床像をとる 1 症例についてエクソーム解析を行い、前者の 1 症例において免疫プロテアソーム構成サブユニット、後者において新たな NLR ファミリー分子をコードする遺伝子に有力な変異を見いだした。前者においてはそのサブユニットの酵素活性の低下とともに末梢血単核球・皮疹生検組織におけるユビキチンの蓄積を確認中である。一方、後者においては変異遺伝子による NF- $\kappa$ B リポーターアッセイとともに末梢血単核球・皮疹生検組織における ASC・活性化カパーゼ 1 の検出によるインフラマソーム形成の有無を確認中である。当初目標であった非遺伝性の慢性難治性炎症疾患における自己炎症シグナル解析が十分になされたとはいえないが、新たな遺伝性炎症・皮膚疾患における炎症シグナルの解明を進めその基礎データを蓄積することができ、今後の更なる展開が期待できる。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- (雑誌論文)(計 28 件)
1. Kanazawa N, Kunimoto K, Ishii N, et al: Is CANDLE the best nomenclature? Br J Dermatol : in press, 査読有 doi: 10.1111/bjd.12962.
  2. Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 34:169-179, 2014 査読有 doi: 10.1016/j.iac.2013.08.001.
  3. 金澤伸雄: 中條-西村症候群: 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患、日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会誌、29:4-5,2014 査読無
  4. Kanazawa N: Comprehensive review of rare hereditary autoinflammatory disorders. J Genet Disor Genet Rep 2: 2, 2013 査読有 doi: 10.4172/2327-5790.1000106
  5. Kunimoto K, Kimura A, Uede K, Aoyagi N, Furukawa F, Kanazawa N: A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit, Dermatology 227: 26-30, 2013 査読有 doi: 10.1159/000351323.
  6. Kanazawa N, Nakamura T, Mikita N, et al: A novel *IL36RN* mutation in a Japanese case of early-onset generalized pustular psoriasis, J Dermatol 40: 749-751, 2013 査読有 doi: 10.1111/1346-8138.12227.
  7. Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N: Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of " idiopathic " sarcoidosis, J Am Acad Dermatol 69 : 164-165, 2013 査読有 doi: org/10.1016/j.jaad.2012.12.976
  8. 金澤伸雄: サルコイドーシス、MB Derma 「肉芽腫のすべて」 204 : 15-23 , 2013 査読無
  9. 金澤伸雄、有馬和彦、井田弘明、ほか: 日本で見出された自己炎症疾患: 中條-西村症候群、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 7 : 158-168, 2013 査読無
  10. 金澤伸雄: 中條-西村症候群、アレルギー・免疫、20: 1456-1462, 2013 査読無
  11. 稲葉豊、金澤伸雄、古川福実: オープンパッチテストにて診断しえたアリルイソプロピルアセチル尿素とイブプロフェン双方による口唇部固定薬疹の一例、皮膚の科学 12:26-30,2013 査読無
  12. Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways, J Dermatol Sci 66: 183-189、2012 査読有 doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.01.004.

13. Kanazawa N: Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy, *Allergol Int* 61: 197-206、2012 査読有 doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0416.
  14. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, Kanazawa N, et al: Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in the patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 39: 536-540、2012 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01432.x.
  15. Li HJ, Kanazawa N, Kimura A, et al: Severe ulceration with impaired induction of growth factors and cytokines in keratinocytes after trichloroacetic acid application on TRPV1-deficient mice. *Eur J Dermatol* 22: 614-621、2012 査読有 doi: 10.1684/ejd.2012.1788.
  16. Kuwahara J, Li HJ, Kanazawa N, et al: Attempts to induce auricular hematoma in a mouse model of collagen-induced arthritis. *Aesthet Dermatol* 22: 118-123、2012 査読有
  17. 金澤伸雄: 皮膚 紅斑など皮膚症状から診断へ、*小児内科* 44:85-89、2012 査読無
  18. 金澤伸雄: NOD2 関連疾患、炎症と免疫 20 : 517-522、2012 査読無
  19. 土井直孝、稲葉豊、金澤伸雄、ほか: 石鹼含有加水分解小麦と -5 グリアジン双方に血中 IgE の結合を認めた小麦依存性運動誘発性アナフィラキシーの 1 例、*日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌* 6 : 427-432、2012 査読有
  20. Kanazawa N: Sarcoidosis and autoinflammation, *Inflammation and Regeneration* 31: 66-71、2011 査読無
  21. Yoshimasu T, Kanazawa N, Kambe N, et al: Identification of 736T>A mutation of lipase H in Japanese siblings with autosomal recessive woolly hair, *J Dermatol* 38:900-904、2011 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01101.x.
  22. Kimura A, Kanazawa N, Li HJ, et al: Influence of trichloroacetic acid peeling on the skin stress response system. *J Dermatol* 38:740-747、2011 査読有 doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01091.x.
  23. Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, et al: Steady state migratory RelB+ Langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of epidermal antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells, *Eur J Immunol* 41:1420-1434、2011 査読有 doi: 10.1002/eji.201040930.
  24. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, et al: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA* 108:14914-14919、2011 査読有 doi: 10.1073/pnas.1106015108.
  25. 金澤伸雄: IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症、炎症と免疫 19 : 147-152、2011 査読無
  26. 金澤伸雄: 自己炎症疾患とは、皮膚病診療 33 : 8-14、2011 査読無
  27. 井田弘明、吉浦孝一郎、金澤伸雄: 中條-西村症候群の臨床と病態、炎症と免疫 19 : 153-157、2011 査読無
  28. 金澤伸雄、有馬和彦、井田弘明、ほか: 中條-西村症候群、*日本臨床免疫学会雑誌* 34 : 388-400、2011 査読無
- 〔学会発表〕(計 33 件)
1. Kanazawa N, Arima K, Ida H, et al: Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory syndrome identified in Japan, IID Satellite Meeting “Genetic Skin Disease - Discovery and Recovery”, May 6-7, 2013, Dundee, Scotland
  2. Kunimoto K, Furukawa F, Ida H, Kanazawa N: Genetic modification of HLA-DR linked with the PSMB8 mutation in Nakajo-Nishimura syndrome, *International Investigative Dermatology* 2013, May 8-11, 2013, Edinburgh, Scotland
  3. 金澤伸雄: シンポジウム -1 自己炎症疾患を見逃さないために、第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2013.11.29-12.1、金沢
  4. 稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、ほか: PSMB8 遺伝子変異による中條-西村症候群における自己抗体の出現、第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2013.11.29-12.1、金沢
  5. 金澤伸雄、古川福実、石川智朗、ほか: トシリズマブが奏功した中條-西村症候群の新規小児例、第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2013.11.2-3、愛知
  6. 石川智朗、鈴木博、櫻井嘉彦、竹田知広、古川福実、金澤伸雄、ほか: 大脳基底核の石灰化を契機に診断された中條-西村症候群の 1 例、第 23 回日本小児リウマチ学会、2013.10.11-13、さいたま
  7. 金澤伸雄: 中條-西村症候群: 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患、第 29 回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック総会学術大会、2013.10.6、和歌山
  8. 三木田直哉、国本佳代、上中智香子、金澤伸雄、ほか: IL36RN 遺伝子に新しい変異を認めた若年発症汎発性膿疱性乾癬の 1 例、第 28 回日本乾癬学会学術大会、2013.9.6-7、東京
  9. 金澤伸雄、古川福実、井上千津子、ほか:

- エクソーム解析により LIG4 遺伝子に複合ヘテロ変異を同定した WHIM 症候群様原発性免疫不全症 . 第 437 回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山県開催、2013.5.18、和歌山
10. 金澤伸雄、国本佳代、古川福実、ほか：PSMB8 変異に伴う遺伝性自己炎症疾患である中條-西村症候群における HLA-DR の発現異常、第 23 回日本樹状細胞研究会、2013.5.17、京都
  11. 金澤伸雄：日本で見出された自己炎症疾患：中條-西村症候群、分野別シンポジウム「自己炎症性疾患の基礎と臨床」、第 116 回日本小児科学会学術集会、2013.4.19-21、広島
  12. 金澤伸雄、古川福実、井上千津子、ほか：WHIM 症候群様臨床像を呈する原発性免疫不全症症例におけるエクソーム解析、第 20 回分子皮膚科学フォーラム、2013.4.12-13、東京
  13. Kanazawa N, Kunimoto K, Arima K, et al: Nakajo-Nishimura syndrome, an autoinflammatory disorder with partial lipodystrophy, is caused by a mutation of the PSMB8 gene encoding an immunoproteasome subunit. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC), June 13-15, 2012, Beijing, China
  14. 金澤伸雄、国本佳代、古川福実：抗 IL-6 受容体抗体を投与した中條-西村症候群の 1 例、第 81 回日本皮膚科学会茨城地方会、2013.3.9-10、茨城
  15. 金澤伸雄、古川福実、井上千津子、ほか：難治性疣贅と類上皮細胞肉芽腫からなる多発性皮膚結節を伴った原発性免疫不全症の 1 例 . 第 6 回日本免疫不全症研究会、2013.1.26、東京
  16. 金澤伸雄：日本で見出された自己炎症疾患：中條-西村症候群 . シンポジウム 1「自己炎症疾患研究の目指すもの」、第 63 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2012.10.13-14、大阪
  17. 金澤伸雄、古川福実、井上千津子、ほか：難治性疣贅と類上皮細胞肉芽腫からなる多発性皮膚結節を伴った原発性免疫不全症の 1 例 第 362 回日本皮膚科学会福岡地方会 2012.9.17、北九州市
  18. 金澤伸雄、稲葉豊、古川福実、ほか：ケラチン 16 遺伝子の N125S ヘテロ変異を認めた先天性爪甲肥厚症の母子例、第 105 回近畿皮膚科集談会、2012.7.22、京都
  19. 金澤伸雄、稲葉豊、上中智香子、ほか：レボフロキサシンとアガリクスに対して DLST 陽性を認めた多発性固定薬疹の 1 例、第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、2012.7.13-15、長野
  20. 金澤伸雄、李洪錦、中谷友美、ほか：外来異物に対する皮膚反応における TRPV1 の役割、第 111 回日本皮膚科学会総会、2012.6.1-3、京都
  21. 金澤伸雄、井田弘明：世界に分布する PSMB8 遺伝子変異によるプロテアソーム機能不全症候群：脂肪萎縮を伴う新しい自己炎症疾患、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術大会、2012.4.26-28、東京
  22. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, et al: Analysis of the pathogenesis of Nakajo-Nishimura syndrome shows a new class of autoinflammatory syndromes with proteasome disability, The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Dec 9-11 2011, Kyoto, Japan
  23. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, et al: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a partial lipodystrophy-causing autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. The 41st Annual Meeting of European Society for Investigative Dermatological Research, Sep 7-10 2011, Barcelona, Spain
  24. Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N, et al: Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy, 10th World Congress on Inflammation, June 25-29 2011, Paris, France
  25. Kanazawa N: Childhood sarcoidosis and Blau syndrome. Symposium Noninfectious Granulomatous Disorders: From Sarcoid to Foreign Body Granuloma, The 22nd World Congress of Dermatology, 2011.5.24-29. Seoul, South Korea
  26. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, et al: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). The 22nd World Congress of Dermatology, May 24-29 2011, Seoul, South Korea
  27. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, et al: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). 2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, April 15-17 2011, Taipei, Taiwan
  28. 金澤伸雄、有馬和彦、三嶋博之、ほか：免疫プロテアソーム  $\beta 5i$  サブユニットをコードする PSMB8 遺伝子の変異は周期熱・皮疹・脂肪萎縮を特徴とする中條 - 西村症候群の原因である、第 40 回日本免疫学会学術集会、2011.11.27-29、千葉
  29. 金澤伸雄：自己炎症性肉芽腫形成におけ

- る ICAM-1 と PDGF-B の関与、JCR2011 ワークショップ賞、第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会、2011.7.17-20、神戸
30. 金澤伸雄、古川福実、井田弘明：中條-西村症候群：新規幼児例の報告と類似疾患の外国報告例との比較、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2011.7.17-20、神戸
  31. 金澤伸雄、古川福実：アリルイソプロピルアセチル尿素とイブプロフィン双方による固定蕁麻疹、第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会、2011.7.16-17、甲府
  32. 金澤伸雄、古川福実、有馬和彦、ほか：中條-西村症候群：プロテアソーム機能不全による自己炎症疾患、第 100 回日本皮膚科学会静岡地方会、2011.6.19、静岡
  33. 金澤伸雄、井田弘明：中條-西村症候群(家族性日本熱)と脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患、第 32 回日本炎症・再生医学会、2011.6.2-3、京都

〔図書〕(計 16 件)

1. 金澤伸雄：中條-西村症候群、自己炎症症候群の臨床、新興医学出版社、東京、印刷中
2. 金澤伸雄：Blau 症候群、サルコイドーシス Q&A 集、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班編、pp.114-116、2014
3. 金澤伸雄：中條-西村症候群、『日本臨床』別冊「神経症候群 II-その他の神経疾患を含めて」、日本臨床社、東京、pp.683-688、2014
4. 金澤伸雄：自己炎症疾患に対する抗 IL-1 療法、皮膚科サブスペシャリティシリーズ第 7 巻 1 冊でわかる最新皮膚科治療、五十嵐敦之編、pp.176-177、文光堂、東京、2013
5. 金澤伸雄：Blau 症候群と若年発症サルコイドーシス、皮膚科臨床アセット 14「肉芽腫性皮膚疾患 サルコイドーシス・他の肉芽腫」、古江増隆総編集 岡本祐之専門編集、pp.132-138、中山書店、東京、2013
6. 金澤伸雄：中條-西村症候群の概念・病態、皮膚科臨床アセット 18「紅斑症と痒疹群 フロントガイド」、古江増隆総編集 横関博雄専門編集、pp.136-141、中山書店、東京、2013
7. 金澤伸雄：中條-西村症候群の診断・鑑別診断・治療、皮膚科臨床アセット 18「紅斑症と痒疹群 フロントガイド」、古江増隆総編集 横関博雄専門編集、pp.142-148、中山書店、東京、2013
8. 金澤伸雄：痒疹、日常診療で必ず遭遇する皮膚疾患トップ 20 攻略本、古川福実編、pp.149-158、南江堂、東京、2013
9. 金澤伸雄：[誤診：アトピー性皮膚炎] 3. 本当は「Early-onset sarcoidosis」、皮膚科フォトクリニックスシリーズ「誤診されている皮膚疾患」、宮地良樹編、pp.48-51、メディカルレビュー社、東京、2013
10. 金澤伸雄：壊疽性膿皮症は自己炎症疾患

か？ WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013、メディカルレビュー社、東京、pp.34-35、2012

11. 金澤伸雄：ピアス皮膚炎・肉芽腫とは？女性の皮膚トラブル FAQ、診断と治療社、東京、pp.218-223、2012
12. 金澤伸雄：中條-西村症候群 小児の発熱 A to Z、診断と治療社、東京、pp.226-228、2012
13. 金澤伸雄：Blau 症候群、最新医学別冊新しい診断と治療の ABC 3 サルコイドーシス(改訂第 2 版)、長井苑子編、最新医学社、大阪、pp.210-218、2012
14. 金澤伸雄：中條-西村症候群 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患、近藤直実・平家俊男編、診断と治療社、東京、pp.100-102、2012
15. 金澤伸雄：Case 6 中條-西村症候群 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患、近藤直実・平家俊男編、診断と治療社、pp.210-213、東京、2012
16. Kanazawa N: Hereditary autoinflammatory diseases with skin manifestations, The 22nd World Congress of Dermatology Special Book Asian Skin and Skin Diseases, pp.293-297, 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用  
 発明者：吉浦孝一郎、井田弘明、金澤伸雄  
 権利者：同上  
 種類：特許  
 番号：2011-177269  
 出願年月日：2011 年 8 月 12 日  
 国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金澤 伸雄 (KANAZAWA NOBUO)  
 和歌山県立医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：90343227