

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09780

研究課題名(和文) パネル遺伝子解析による新規プロテアソーム機能不全症の同定と病態解明

研究課題名(英文) Identification of novel diseases with proteasome deficiency and their pathomechanism by analyzing a panel of associated genes

研究代表者

金澤 伸雄 (Kanazawa, Nobuo)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90343227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：臨床的に中條-西村症候群と診断されるがPSMB8変異を認めない症例を全国から集積し、プロテアソーム、さらには既知のインターフェロン異常症、インフラマソーム、オートファジー関連遺伝子を合わせたパネル解析と全エキソーム解析を行った。その結果、複数のTREX1変異を持つエカルディーグティエール症候群の患者に加え、PSMB9変異を持つ新規プロテアソーム関連自己炎症性症候群と、疾患関連変異の報告のない遺伝子に変異を持つ新規インターフェロン異常症の患者を見出した。これらの症例におけるプロテアソーム酵素活性、複合体形成、ユビキチン蓄積の検討を行い、中條-西村症候群とは異なる病態の存在が示唆されている。

研究成果の概要(英文)：Cases who were clinically diagnosed as Nakajo-Nishimura syndrome but not associated with a PSMB8 mutation were collected from all over Japan and provided for analysis of a panel of proteasome-associated genes as well as the genes associated with known interferonopathy, inflammasome and autophagy, and/or for the whole exome sequencing. As a result, several cases with Aicardi-Goutieres syndrome harboring a TREX1 mutation were identified, as well as a case with a novel proteasome-associated autoinflammatory syndrome with a PSMB9 mutation and a case with a novel interferonopathy harboring a mutation in the gene whose role as a disease cause had not been reported. Analysis of the proteasome activities, formation of the proteasome complex and accumulation of ubiquitin in these cases suggested the presence of a pathomechanism distinct from that of Nakajo-Nishimura syndrome.

研究分野：皮膚炎症免疫学

キーワード：プロテアソーム 自己炎症性疾患 インターフェロン

1. 研究開始当初の背景

遺伝性自己炎症性疾患の研究は、近年の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。当初はクリオピリン周期熱症候群の原因遺伝子でインフラマソームの核となる *NLRP3*、プラウ症候群の原因遺伝子である *NOD2* に代表される NLR ファミリー分子がその中心的役割を果たすと考えられてきたが、*IL1RN*、*IL36RN*、*IL10*、*IL10R*、*PLCG2*、そして中條-西村症候群 (NNS) の原因遺伝子である *PSMB8* など、さまざまな炎症制御因子の遺伝子変異による疾患が見出されてきている。

報告者は平成 23 年度から 3 年間、「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」に関する研究において、非遺伝性慢性炎症疾患患者検体を用いた自己炎症シグナルに関わる活性化分子の解析を行ってきたが、次々に追加される新たな炎症シグナルの同定を目的とし、まだまだ埋もれている症例を掘り起こして遺伝子変異解析を行うことの重要性を実感した。実際、申請者のもとには、診断がつかず治療に難渋しているような慢性炎症性疾患の症例について全国から問い合わせがあり、それらの中には新たな遺伝子変異を伴う遺伝性自己炎症性疾患が潜んでいる可能性もある。特に報告者が現存する患者の多くを診察し、原因となる *PSMB8* 遺伝子変異の同定に携わった NNS が疑われながら変異が見つからない症例が蓄積し、解析を待つ状況である。

報告者はまた、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業において NNS の診断基準・診療フローチャートを作製するにあたり、諸外国から報告されている類症をふまえ、それらを包括する自己炎症・脂肪萎縮・皮膚症候群 (ALDD) という疾患名を併記する診断基準案を策定した。この診断基準に従えば、本邦 NNS 症例のみならず、諸外国の類症も、疾患が完成すれば十分診断可能である。しかも、NNS が疑われながら *PSMB8* 変異が見いだされない症例の中には、この診断基準を満たし、臨床的には NNS としか考えられないような症例も存在する。

2. 研究の目的

NNS が疑われ報告者が相談を受けた症例のうち、臨床診断基準を満たしながら原因となる *PSMB8* 遺伝子変異が見いだされない症例について、長崎大学人類遺伝学教室と連携して次世代シーケンサーを用いたプロテアソーム関連遺伝子のパネル解析あるいはエキソーム解析を行う。プロテアソーム関連遺伝子の変異が同定されれば、NNS と同様のプロテアソーム機能不全とその結果としてのユビキチン蓄積、サイトカイン・ケモカイン産生亢進を確認し、*PSMB8* 以外の遺伝子変異による NNS/自己炎症・脂肪萎縮・皮膚症候群 (ALDD) の存在を確認することを目的

とする。これにより、新たな創薬ターゲットが見出される可能性もある。

3. 研究の方法

まず、当科に遺伝性自己炎症性疾患疑いとして相談のあった症例のうち、臨床的に NNS/ALDD と診断されるが *PSMB8* 変異を認めない症例に対し、インフォームドコンセントを得てプロテアソーム関連遺伝子のパネル解析あるいは全エキソーム解析を行う。プロテアソーム関連遺伝子のエキソームシーケンス用のプライマーパネルはすでに長崎大学で作成済みであり、全エキソーム解析とともに、次世代シーケンサーを用いてパネル解析を進める準備は整っている。当科においては、長崎大学でのエキソーム解析に先行してサンガー法のダイレクトシーケンスによる *PSMB8* など候補遺伝子の解析による既存遺伝性自己炎症疾患の除外を行う。同時に、市販のキットを用いて患者末梢血単核球、不死化 B 細胞などのプロテアソーム酵素活性を測定し、NNS 患者や健常者由来細胞と比較する。変異があれば、低下を認めることが期待される。さらに、患者末梢血単核球、不死化 B 細胞などから細胞質蛋白質を抽出して SDS-PAGE に流し、抗ユビキチン抗体でウェスタンブロットを行い、NNS 患者や健常者由来細胞と比較する。変異があれば、ユビキチンの蓄積を認めることが期待される。また、皮疹などの組織標本があれば、薄切切片を抗ユビキチン抗体を用いて免疫染色し、CD68 などと二重染色して蓄積細胞を同定する。また、患者血清中の炎症性サイトカイン・ケモカイン濃度を網羅的に測定し、NNS 患者や健常者由来細胞と比較する。特に IP-10 と IL-6 について、計時的変化とともに検討する。

同時に、これまでに *PSMB8* 変異が見出されている NNS 患者は、皆同じ変異をホモで持っているながらその進行度や重症度には幅があることから、これらの患者についてもプロテアソーム関連遺伝子パネルで網羅的に検討する。変異の全体像を比較することで、その違いが説明できる可能性がある。

最後に、パネルあるいはエキソーム解析によってプロテアソーム関連遺伝子変異が認められた検体に共通に見られるプロテアソーム機能不全そのものを対象に、その是正法を検討する。すなわち、正常プロテアソーム複合体補充療法、変異サブユニット発現阻害療法、正常サブユニット遺伝子導入療法をそれぞれ試みる。としては市販の 20S/26S プロテアソーム蛋白質、あるいは健常者より分離したプロテアソーム複合体を患者細胞に添加する。としては変異遺伝子の発現を抑える siRNA または shRNA を用意し患者細胞に導入する。としては変異遺伝子の正常カウンターパートを用意し患者細胞に導入する。その結果、プロテアソーム機能不全の是正が可能か検討する。

4. 研究成果

まず、NNS が疑われ臨床診断基準 5 項目を満たす横浜の小児例、福島成人例と、脂肪萎縮がなく診断基準を満たさないが臨床的に酷似する沖縄の幼児例について、*PSMB8* 遺伝子解析にて変異を認めないため、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親（福島の症例は父親のみ）とトリオでのエキソーム解析を行った。その結果、横浜の小児例では有意な変異を見いだせなかったが、福島の成人例ではプロテアソーム合成シャペロンの一つである *ADRM1* 遺伝子に新規ヘテロ変異を見出した。末梢血単核球のプロテアソーム活性測定にてキモトリプシン活性の軽度低下を認めたが、エキソーム解析により円板状エリテマトーデスと診断されていた父親とともに既知の *TREX1* 遺伝子ヘテロ変異を認め、優性遺伝型のエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）と診断した。*ADRM1* 変異は患者特異的であり、父子の表現型の違いを反映する可能性が考えられた。また沖縄の幼児例では、プロテアソーム誘導型 $\beta 1i$ サブユニットコードする *PSMB9* 遺伝子の新規ヘテロ変異と合成シャペロンの一つである *PSMD9* 遺伝子のまれな一塩基多型を認めた。末梢血単核球のプロテアソーム活性測定では明らかな異常を認めなかったが、エキソーム解析にてその他に有意な変異を見いだせず、また *PSMB9* 変異は患児特異的、*PSMD9* 変異は患児と父親に認めることから、*PSMB9* 変異が主たる原因と考えられた。プロテアソーム活性測定の精度を上げるため、細胞蛋白質をシュクロース濃度勾配にて分画したものをを用いた測定も行ったが、すべての分画に共通した明らかな機能低下・亢進は認められなかった。そこで、患者由来不死化 B 細胞から細胞蛋白質を抽出し抗コピキチン抗体でウェスタンブロットを行い、遺伝子型が野生型の患者の母親由来細胞や、NNS 患者由来細胞と比較したが、*PSMB9* 変異患者細胞では NNS 患者細胞ほど明らかなコピキチンの蓄積は見られなかった。また、皮疹の病理標本の薄切切片を抗コピキチン抗体にて免疫染色して NNS 患者皮疹と比較したところ、*PSMB9* 変異患者組織でも浸潤細胞の細胞質や核にコピキチンの蓄積を認めるものの、NNS 患者組織ほど広く強い蓄積は見られなかった。一方、患者由来不死化 B 細胞内蛋白質をシュクロース濃度勾配にて分画したものをを用い、プロテアソーム各酵素活性を測定するとともに各サブユニットの抗体にてウェスタンブロットを行ったところ、すべての分画に共通した明らかな機能低下は見られなかったが、NNS 患者由来細胞と同様に未成熟な複合体の残存を認め、プロテアソーム複合体形成不全の存在が示唆された。

さらに、以前から知られていた横浜の成人例について、患者と両親の末梢血を用いたプロテアソーム酵素活性の測定を行ったが、明らかな酵素活性の低下は認めなかった。プロ

テアソーム関連遺伝子パネルおよびエキソーム解析を行ったが、有意な疾患関連変異を見出すことはできなかった。一方、凍瘡様ループスとの臨床診断であった北海道の小児例に *TREX1* 遺伝子の既知のヘテロ変異を見出し、エカルディ・グティエール症候群と確定診断した。また、厚労科研難治性疾患政策研究事業で行った全国調査で見出された大分の NNS 類似小児例について、両親とトリオでエキソーム解析を行い、患児に特異的なヘテロ変異を見出したが、積極的に機能的意義が示唆されるものではなかった。プロテアソーム関連遺伝子のパネル解析については、さらに既知のインターフェロン異常症関連、インフラマソーム関連、オートファジー関連など約 90 遺伝子まで対象を広げ新たなパネル解析を始めたが、それでも有意な変異は見出せなかった。次いで、やはり凍瘡様症状が目立つ神奈川の小児例について両親とトリオでエキソーム解析を行った結果、患児にこれまで疾患との関連の報告のない遺伝子の複合ヘテロ変異を見出した。この遺伝子は *STAT1* の転写制御因子として知られており、血清中 IP-10 濃度が NNS 患者と同程度に高く、また $IFN\gamma$ で刺激した末梢血単核球における *STAT1* リン酸化が両親よりも亢進していたことから、新たなインターフェロン異常症であることが強く示唆されている。現在、患者由来不死化 B 細胞に正常遺伝子を導入することで表現型を戻せないか検討中である。さらに、進行性の脂肪萎縮が目立つ東京の小児例について、新しい遺伝子パネル解析によって *NLRP3* 遺伝子に新規ヘテロ変異を見出し、スプライシング異常の可能性について検討中である。

さらに、*PSMB8* ホモ変異をもつ NNS 患者 4 例についてプロテアソーム関連遺伝子パネルで網羅的に検討することにより、一部の症例に報告のない変異を見出し、重症度など臨床病型の違いとの関連が示唆された。

以上のように、中條-西村症候群とは異なる機序と考えられるプロテアソーム関連自己炎症性症候群である *PSMB9* 異常症と、新規遺伝子変異によるインターフェロン異常症と考えられる症例を見出し、病態を解析中である。さらに、最後の課題であったプロテアソーム機能不全の是正の試みとして、NNS 患者由来細胞に *PSMB8* 特異的 siRNA あるいは正常 *PSMB8* 遺伝子導入の効果を検討すべく、コンストラクトを作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Iinuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A: Novel *PSTPIP1* gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol* in press (査読有)

2. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . リウマチ科 59: 463-9, 2018 (査読無)
 3. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . Visual Dermatology 16: 128-32, 2017 (査読無)
 4. 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, 三島博之, 木下晃, 吉浦孝一郎: エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子例—当初中條 - 西村症候群を疑った症例 . Visual Dermatology 16: 133-5, 2017 (査読無)
 5. 稲葉豊, 国本佳代, 金澤伸雄, 古川福実: 抗核抗体高値を伴った中條 - 西村症候群—本疾患における自己抗体出現のまとめ . Visual Dermatology 16: 141-3, 2017 (査読無)
 6. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群の姉弟例—和歌山の奥深くから世界に発信—. Visual Dermatology 16: 312-5, 2017 (査読無)
 7. 金澤伸雄: 免疫不全症・自己炎症性疾患とハンセン病 . 日本ハンセン病学会雑誌 86: 107-13, 2017 (査読無)
 8. 金澤伸雄, 古川福実: 差分解説 中條 - 西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome) . 日本医事新報 4813: 52, 2016 (査読無)
 9. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群の病因と診断 . 新薬と臨牀 65: 1212-7, 2016 (査読無)
 10. 金澤伸雄: 自己炎症疾患 . 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 36: 21-6, 2016 (査読無)
 11. Harada J, Nakajima T, Kanazawa N. A case of Blau syndrome with NOD2 E383K mutation. *Pediatr Dermatol* 33: e385-7, 2016 (査読有)
 12. Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A: Intractable leg ulcers in Blau syndrome. *J Dermatol* 43: 1096-7, 2016 (査読有)
 13. 金澤伸雄: なじみのない蕁麻疹様皮疹 . MB Derma 228: 1-8, 2015 (査読無)
 14. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . リウマチ科 54: 178-84, 2015 (査読無)
 15. 金澤伸雄: 蕁麻疹の鑑別診断 - 自己炎症症候群 - . MB Derma 236: 27-34, 2015 (査読無)
 16. Kato Y, Kanazawa N, Yamamoto T: Pediatric pustular psoriasis with Turner's syndrome. *J Dermatol* 42: 1208-9, 2015 (査読有)
- [学会発表] (計 46 件)
1. 森めぐみ, 金澤伸雄, 国本佳代, 村田顕也, 伊東秀文: 中條 - 西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討 . 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京
 2. 金澤伸雄, 中谷友美, 原知之, 稲葉豊, 国本佳代, 田中克典, 古川福実, 神人正寿: 自己炎症性疾患としての Weber-Christian 症候群: 全国調査に基づく再定義 . 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京
 3. 尾崎富美子, 寺嶋聖佳, 丹羽明, 金澤伸雄, 中畑龍俊, 斎藤潤: 疾患特異的 iPS 細胞を用いた中條 - 西村症候群 (NNS) の病態解析と治療法の探索 . 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京
 4. Kunimoto K, Nakatani Y, Inaba Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kanazawa N: No apparent ubiquitin accumulation in a skin lesion of *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome. The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2017.12.15-17, Kochi, Japan
 5. 原知之, 中谷友美, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 金澤伸雄: 遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査のまとめ . 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017.10.6-8、京都
 6. 原知之, 豊澤聖子, 古川福実, 金澤伸雄: 精神発達遅滞と手足の凍瘡様皮疹を認めた兄弟例 . 第 81 回日本皮膚科学会東部支部学術大会、2017.9.23-24、福島
 7. Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Nishino I, Omura K, Sugie K, Kasagi S, Mori M, Ueno S, Furukawa F, Ito H, Urushitani M, Takahashi R: Myositis and muscular inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome. The 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-21, Kyoto, Japan
 8. Mori M, Murata K, Kanazawa N, Ayaki T, Furukawa F, Ito H: Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-21, Kyoto, Japan
 9. Kumaki E, Ono S, Shiota M, Saito N, Kanazawa N, Ida H, Oda H, Nishikomori R, Saito M, Huan-Ting L, Otsu M, Morio T: Neutrophil function in PSTPIP mutations. 2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2017.9.11-14, Edinburgh, UK
 10. 原真理子, 原知之, 中谷友美, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 岩橋吉史, 村田晋一, 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群: 上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し 39 歳にて死亡した 1 剖検例の報告と 2016 年全国疫学調査のまとめ . 第 27 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会、2017.9.2、大阪
 11. 金澤伸雄: インターフェロン異常症 (中條 - 西村症候群など) . 第 41 回日本小児皮膚科学会学術大会、2017.7.8-9、福井
 12. 金澤伸雄: 免疫不全症、自己炎症疾患とハンセン病 . 第 90 回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2017/6/9-10、熊本
 13. 金澤伸雄: 皮膚科領域における自己炎症症候群の今 . 第 116 回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台
 14. 原真理子, 岩橋吉史, 村田晋一, 古川福実, 金澤伸雄: 上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し肺炎にて死亡した中條 - 西村症候

- 群の1剖検例. 第116回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台
15. 原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群の全国疫学調査 2016 のまとめ. 第116回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台
16. 国本佳代、金澤伸雄、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna：プロテアソーム阻害薬による皮膚障害. 第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27、和歌山
17. 原真理子、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄、岩橋吉史、村田晋一：肺炎を発症し中條 - 西村症候群の1剖検例. 第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27、和歌山
18. 原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群の全国疫学調査 2016 のまとめ. 第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27、和歌山
19. 金澤伸雄：プロテアソームの異常と炎症. 第3回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、2016.12.17-18、横浜
20. Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F, Manabe K, Asagoe K, Yamasaki O, Kabahara T, Kanaoka M, Aihara M, Teraki Y, Izaki S, Okuyama R, Yamamoto T, Hanna J: Comparative study of cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor with skin eruptions in Nakajo-Nishimura syndrome. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2016.12.9-11, Sendai, Japan
21. Inaba Y, Nakatani Y, Furukawa F, Kanazawa N: Enhanced phosphorylation of Janus kinase 1 in Nakajo-Nishimura syndrome. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2016.12.9-11, Sendai, Japan
22. Kanazawa N, Watanabe Y, Nishiguchi M, Kaminaka C, Furukawa F, Komori R, Yasui M, Murata K, Ito H, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N: A Japanese case of newly-developed multibacillary leprosy. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, 2016.10.12-14, Karuizawa, Japan
23. Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K, Mizushima T, Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling, but distinct from, Nakajo-Nishimura syndrome. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016.9.21-24, Barcelona, Spain
24. Honda-Ozaki F, Ito H, Niwa A, Hotta A, Li HL, Asaka I, Yanagimachi M, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Disease modeling of a proteasome-associated autoinflammatory syndrome using patient-specific induced pluripotent stem cells. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016.9.21-24, Barcelona, Spain
25. 金澤伸雄、上中智香子、野際智子、小寺雅也、臼田俊和、石地尚興、金蔵拓郎、古川福実：膿疱性乾癬に続発した有棘細胞癌における新規 IL36RN 遺伝子異変. 第31回日本乾癬学会学術大会、2016.9.2-3、宇都宮
26. 金澤伸雄：自己炎症性皮膚疾患としての乾癬. 分野別シンポジウム「自己免疫と自己炎症の接点」、第119回日本小児科学会学術集会、2016.5.13-15、札幌
27. 国本佳代、金澤伸雄、古川福実、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna：プロテアソーム阻害薬による「中條 - 西村症候群型」薬疹. 第23回分子皮膚科学フォーラム、2016.4.15-16、大阪
28. Kinoshita A, Kanazawa N, Kinjo N, Mishima H, Yoshiura KI: Mutations in the patients with NNS-like autoinflammatory diseases. The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.3-7, Kyoto, Japan
29. 齋藤奈央、堀仁子、野崎尋意、斉藤剛史、岩崎剛志、井川哲子、岸部麻里、山本明美、金澤伸雄：PASH 症候群の1例. 第405回日本皮膚科学会北海道地方会、2016.3.19、札幌
30. Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F, Ozaki F: Monocyte-derived IP-10 has a major role in the pathogenesis of sustained/progressing phenotypes in Nakajo-Nishimura syndrome. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2015.12.11-13, Okayama, Japan
31. Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Analysis of the ROS production in neutrophils of Nakajo-Nishimura syndrome patients. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2015.12.11-13, Okayama, Japan
32. 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群を疑ったエカルディ・グティエール症候群. 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2015.10.31-11.1、神戸
33. 金澤伸雄、田中克典、古川福実：Weber-Christian 病の全国調査のまとめ. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2015.10.17-18、長崎
34. 木下晃、金澤伸雄、金城紀子、三嶋博之、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析. 第60回日本人類遺伝学会大会、2015.10.14-17、東京
35. Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F: Temporal changes of serum cytokine/chemokine levels in patients with Nakajo-Nishimura syndrome treated with

- tocilizumab. The 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases, 2015.9.30-10.3, Dresden, Germany
36. Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Beneficial effect of methotrexate on a case of Nakajo-Nishimura syndrome. The 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases, 2015.9.30-10.3, Dresden, Germany
37. Kinjo N, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K: A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a de novo PSMB9 mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome. 2015.9.30-10.3, Dresden, Germany
38. 金城紀子、浜田和弥、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、西小森隆太：乳児期発症の PSMB9 遺伝子の変異を認めた自己炎症性疾患の 1 例．第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会、2015.7.18-19、鹿児島
39. 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：メトトレキサートの追加投与が有効であった中條 - 西村症候群の小児例．第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会、2015.7.18-19、鹿児島
40. 金澤伸雄：中條-西村症候群．シンポジウム「自己炎症疾患の病態解明と臨床展開」、第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会、2015.7.18、鹿児島
41. 金澤伸雄、古川福実、橋本隆：新たに難病指定となった遺伝性自己炎症疾患：CAPS・TRAPS・ブラウ症候群．第 31 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、2015.6.20、網走
42. 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：プロテアゾーム機能不全症～中條 - 西村症候群とその類症～．第 114 回日本皮膚科学会総会、2015.5.29-31、横浜
43. 田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian 病の実態調査報告．第 449 回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山開催、2015.5.23、和歌山
44. 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群とその類症．第 449 回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山開催、2015.5.23、和歌山
45. 田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian 病の実態調査報告．第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2015.4.23、名古屋
46. 金澤伸雄、中谷友美、古川福実、山崎和代、金城紀子、花見由華、山本俊幸、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様臨床像を呈するも PSMB8 遺伝子変異のない症例における病態解明の試み．第 22 回分子皮膚科学フォーラム、2015.4.17-18、高知

〔図書〕(計 6 件)

1. 金澤伸雄、Weber-Christian 病 (再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎) .皮膚疾患最新の治療 2017-2018 渡辺晋一・古川福実編 96, 2017 (査読無)
2. 金澤伸雄：WHIM (疣贅、低ガンマグロブリン血症、易感染性、ミエロカテキシス) 症候群 .別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ No.36 免疫症候群 (第 2 版) - その他の免疫疾患を含めて - III 677-80, 2016 (査読無)
3. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群 .別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ No.36 免疫症候群 (第 2 版) - その他の免疫疾患を含めて - III 825-30, 2016 (査読無)
4. 金澤伸雄：結節性紅斑 .今日の治療指針 2016 年版 山口徹・北原光男監修 1242-3, 2016
5. 金澤伸雄：Blau 症候群 .呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド 杉山幸比古監修,山口哲生・四十坊典晴編集,118-22, 2016 (査読無)
6. 金澤伸雄：円板状エリテマトーデス .今日の治療指針 2015 年版,山口徹・北原光男監修, 1160, 2015 (査読無)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

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・准教授
 研究者番号：90343227

(2)研究分担者

国本 佳代 (KUNIMOTO KAYO)
 和歌山県立医科大学・医学部・助教
 研究者番号：10438278

稲葉 豊 (INABA YUTAKA)
 和歌山県立医科大学・医学部・助教
 研究者番号：00647571