

# 成人自己炎症性疾患の基礎と 臨床の融合による最適化医療の開発

桐 野 洋 平

横浜市立大学大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学

**要 旨:** 自己炎症性疾患とはKastnerが1997年に提唱した周期性発熱を特徴とする疾患群である。提唱された当初は自然免疫系の遺伝子変異によって発症する小児期の疾患群と考えられていたが、その後疾患概念が拡大し、ベーチェット病、成人スティル病などの成人期の炎症性疾患や、動脈硬化など遺伝子素因の関与が少ない疾患群も包含される概念となった。筆者は本邦ではまだあまり注目されていなかった「成人の自己炎症性疾患」の臨床研究に2012年より着手し、自己炎症性疾患が疑われる症例の詳細な臨床症状やゲノム検体を蓄積してきた。最近になり、これらの蓄積してきたデータがベーチェット病におけるレジストリ研究の開発、本邦初のVEXAS症候群の報告など、臨床的・社会的に重要な研究成果に結びつき、詳細な臨床データと基礎研究を融合させることでインパクトの高い研究が推進できることを実証した。本稿では筆者が行ってきた成人自己炎症性疾患の研究を通じて、一例一例の患者データを丁寧に蓄積していくという、今までの臨床医が行ってきた当たり前にやるべき診療に、基礎研究を融合させることが、今後の「新しい」研究手法として重要であることを主張したい。

**Key words:** 自己炎症性疾患 (autoinflammatory diseases), VEXAS症候群 (VEXAS syndrome), ベーチェット病 (Behçet's disease), 成人スティル病 (adult-onset Still's disease)

## はじめに

自己炎症性疾患 (autoinflammatory diseases: AID) とは Daniel Kastner らが家族性地中海熱と TNF 受容体関連周期性発熱の原因遺伝子を同定し、1997年に提唱した周期性発熱を特徴とする疾患群である<sup>1)</sup>。まだ歴史的には浅い疾患概念であるものの、過去20年で爆発的に新しい疾患が発見され、さらに原因遺伝子の機能解析により IL-1 $\beta$  や IL-18 産生に関わる重要な自然免疫系の炎症経路であるインフラマソーム構成分子の同定や機能解明に繋がった。さらに最近ではインターフェロン経路、細胞内骨格、プロテアソームなど、様々な炎症経路の先天性・後天性遺伝子変異によって発症する炎症性疾患を含める疾患概念へと発展した。提唱された当初は自然免疫系の遺伝子変異によって発症する小児期の疾患群 (狭義の自己炎症性疾患と定義されている) と考えられていたが、その後

疾患概念が拡大し、ベーチェット病、成人スティル病などの成人期の炎症性疾患や、動脈硬化など遺伝子素因の関与が少ない疾患群 (広義の自己炎症性疾患と定義される) も包含される概念となった<sup>2)</sup>。実際にコルヒチンというインフラマソーム阻害剤が、心血管イベントの再発を抑制するという強いエビデンスが報告され、動脈硬化にも自己炎症が関与していることが証明されている<sup>3)</sup>。

臨床現場では実際の診療に当たる小児科医が中心となって自己炎症性疾患臨床・研究を推進してきた。一方で成人のリウマチ・膠原病内科医は狭義の自己炎症性疾患に遭遇する機会が少なかったことから注目もあまりされなかった。筆者は本邦ではまだあまり注目されていなかった「成人の自己炎症性疾患」の臨床研究に2012年より着手し、自己炎症性疾患が疑われる症例の詳細な臨床症状やゲノム検体を蓄積してきた。最近になりようやく成人リウマチ・膠原病内科医でも自己炎症性疾患を診察

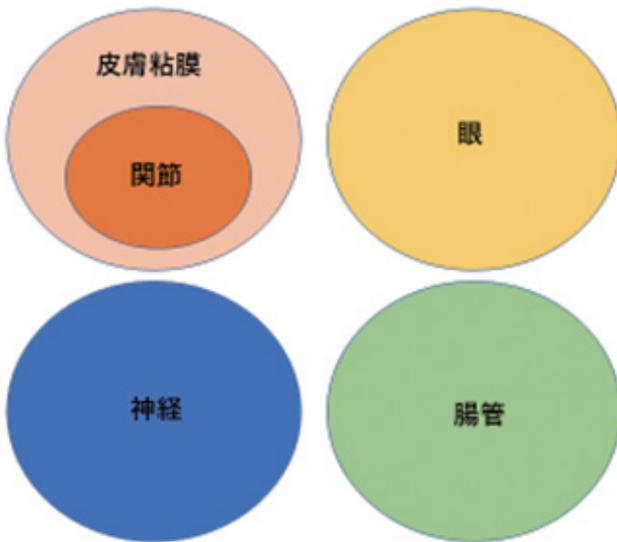


図1

ベーチェット病の亜型解析より明らかとなった4つの臨床クラスター。Soejima et al, Arthritis Res Ther より改変引用 (9)。

する機会が増えてきている。本稿では筆者が継続してきた臨床研究と基礎研究の融合によって得られた成果について報告したい。

## I ベーチェット病

ベーチェット病は皮膚粘膜・眼・神経・腸管などの臓器に炎症を繰り返す指定難病である。筆者は留学中にベーチェット病のゲノムワイド関連解析により *ERAP1* などの複数の新規感受性遺伝子座を同定した<sup>4)</sup>。また次世代シーケンサーを用いて自然免疫系の遺伝子の低頻度変異の関与を報告した<sup>5)</sup>。さらに遺伝学教室との共同研究により家族性ベーチェット病の原因遺伝子 *TNFAIP3* 欠損を報告した<sup>6)</sup>。また、ゲノムワイド関連解析で同定した *CCR1* が M2 マクロファージ機能不全に関与していることを報告した<sup>7)</sup>。これらの基礎研究を通じて、遺伝子解析は病態解明には有用なもの、個々の患者に対する診断や治療は困難であるという限界も判明した。遺伝学的解析で捉えきれない情報は、ベーチェット病のヘテロさに起因していると考え、ベーチェット病の臨床情報を細かく調査することとした。まずは過去20年間に当院に通院していたベーチェット病患者の臨床症状を詳細に調査し、臨床像が過去20年で変化し、特に腸管型が増加していることを報告した<sup>8)</sup>。さらにベーチェット病患者の臨床症状に基づくクラスター解析をおこない、4つの疾患亜型が経時的に変化していることを報告した(図1)<sup>9)</sup>。この成果に基づき、眼科学教室と共同で全国レジストリ研究に着手し、AMEDや厚生労働省研究班の事業として採択

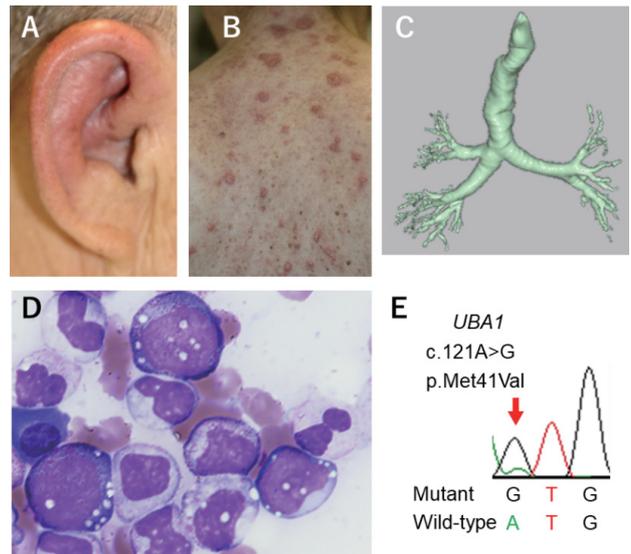


図2

本学より本邦で初めて報告した VEXAS 症候群の臨床症状。A) 患者の耳介発赤、B) 全身性皮疹、C) 気管軟骨の変形を示す 3DCT 像、D) 骨髓球および赤芽球の空胞像、E) 末梢血 DNA のサンガーシーケンスで得られた *UBA1* 体細胞変異、Tsuchida et al, Ann Rheum Dis より改変引用(11)。

された。複数の診療科が一緒になって一人の患者を診察して、それぞれの専門性を生かした臨床情報を綿密に集積することが今後の臨床研究に重要であることを実証している。

## II VEXAS 症候群

2020年、米国国立衛生研究所のグループは高齢男性の発熱、皮疹、骨髓異形成症候群、再発性多発軟骨炎、関節炎などの全身性炎症を主徴とする VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) 症候群を報告した<sup>10)</sup>。これらの患者の骨髓芽球および赤芽球には特徴的な vacuole が認められる。VEXAS 症候群の原因は *UBA1* の後天的な機能低下型体細胞変異であるが、*UBA1* は X 染色体に存在しており、原則男性にのみ発症する。*UBA1* は E1 ユビキチン活性化酵素であり、E2 にユビキチンを受け渡す機能がある。VEXAS 症候群における遺伝子変異部位は複数存在しているが、いずれの変異も *UBA1* の exon 3 の選択的転写開始点であるメチオニン41番もしくはその上流のスプライスサイトに変異を認めており、これにより機能喪失型スプライスバリエントが生成されると考えられている。筆者らは、本学遺伝学教室と共同で、横浜市立大学および横浜南共済病院に過去10年間に通院歴のある再発性多発軟骨炎の患者13例(男性11例、女性2例)の末梢血もしくは骨髓組織由来のゲノム DNA を用いて、サンガーシーケンスで *UBA1* 遺伝子の既知の変異を検索した。その結果、8例の男性患者(男性例の73%)で、*UBA1* 変異を認めた(図2)<sup>11)</sup>。変異を認

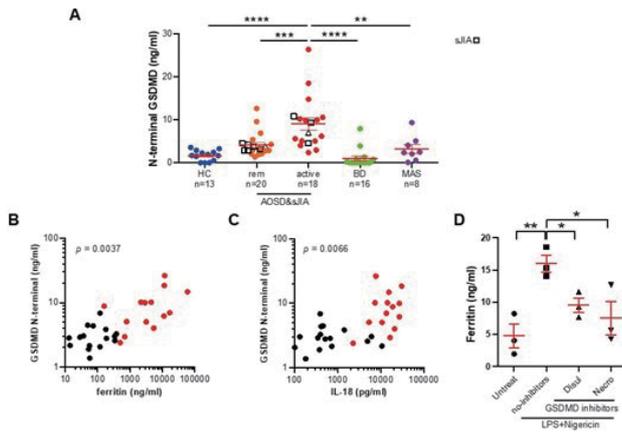


図3

A) 血清 Gasdermin D N 末端濃度, HC 健康人, rem: 寛解期成人スティル病もしくは全身型若年性関節炎, active 活動期成人スティル病もしくは全身型若年性関節炎, BD: ベーチェット病, MAS: マクロファージ活性化症候群, B), C) 血清 Gasdermin D とフェリチン, IL-18 との相関, D) ヒト末梢血単球への LPS + Nigericin 添加によるインフラマソーム活性化刺激と, GSDMD (gasdermin D) 阻害剤 Disulfiram (Disul) と necrosulfonamide 投与による, フェリチンの培養液中への遊離阻害. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ . Nagai et al, *Rheumatology*, 2022 より引用 (15).

める症例では, 皮疹 (当院皮膚科にて皮膚生検の病理所見・写真を保管していた)・発熱・骨髄異形成症候群・血管炎など VEXAS 症候群に合致する全身症状を認め, そのうち骨髄穿刺を行った症例では, VEXAS 症候群に観察される骨髄系と赤芽球系の前駆細胞で空胞像を認めた. また, 変異を検出しなかった患者に比べて, 皮疹や骨髄異形成症候群の合併が多かった. VEXAS 症候群の発見は, 血液前駆細胞の体細胞突然変異が成人発症の複合炎症性疾患を引き起こすことを実証した. 生殖細胞突然変異とは異なり, 体細胞突然変異は生涯を通じて起こるため, 特定の組織型に限定される非遺伝性的リウマチ性疾患, 特に後年発症する疾患において原因的な役割を果たす可能性がある. 本研究は申請者が目指している, 基礎研究 (遺伝学) と臨床研究 (血液免疫感染症内科 膠原病グループ・血液グループ, 皮膚科学) の融合による成果と考えている. また本研究は遺伝学教室・免疫学教室・製薬企業とのさらなる共同研究へと発展しており, 臨床と基礎の融合がシナジー効果を発揮することを実証している. また本学が目指す臨床研究の推進にも本研究の様な臨床・基礎研究との共同研究が重要であると考えている.

### Ⅲ 成人スティル病

成人スティル病は原因不明の高熱・関節炎・皮疹を主徴とする自己炎症性疾患であり, 小児の全身型若年性特発性関節炎と共通した病態と考えられている<sup>12)</sup>. 成人スティル病や全身型若年性特発性関節炎では血清フェリチ

ンが高値となることは以前から知られていたが, その機序は長らく不明であった. これらの疾患では血清 IL-18 が著しく高値となることが知られているが, IL-18 はインフラマソームの活性化により産生される<sup>13,14)</sup>. このことから成人スティル病においてはインフラマソームの活性化が病態の本質である可能性が想定されているが, いままでその根拠には乏しかった. 筆者らは, 成人スティル病および全身型若年性特発性関節炎の患者血清中の Gasdermin D の N 末端が特異的に上昇していることを世界で初めて報告した<sup>15)</sup>. Gasdermin D は, やはりインフラマソームの活性化により全長から N 末端が切断される. この N 末端が重合して細胞膜に Pore を形成する. また, 血清 Gasdermin D 濃度は, 血清フェリチンや IL-18 と強く相関した. さらに Gasdermin D 阻害剤をヒト単球に添加して, インフラマソームの活性化刺激を入れたところ, Gasdermin D 形成が阻害され, 細胞外へのフェリチン放出も抑制できた (図 3). 本研究は米国国立衛生研究所との共同研究で行った. また, 本成果に基づき製薬企業との共同研究に繋がっている.

### おわりに

筆者は留学中 (Kastner 先生と一緒に学会に参加するために一時帰国した 2010 年?) に Kastner 先生より “Find niche. Then patients will find you” というメッセージを頂いた. この言葉をもたらした当時には意味がよく理解できなかった. しかし, 帰国して, 臨床を継続していくうちに, 原因不明の炎症性疾患に困っている患者が沢山存在していることがわかり, これらの患者こそ 「niche」 だということが理解できた. またこの成人自己炎症性疾患を研究してゆくに連れ, 本邦で自己炎症性疾患の認知度が上がり, 少しずつ筆者に遠方から患者が紹介されるようになっていった. さらに VEXAS 症候群の報告からは, 全国より毎週の様で遺伝子解析依頼が来るようになった. 12 年近く経って, 少しずつ Kastner 先生のおっしゃっていた意味が理解できるようになってきた気がする. これからも, 一例一例の患者データを詳細かつ丁寧に蓄積していくという, 今まで諸先輩方が行ってきた当たり前にやるべき臨床と, 基礎研究との融合により地道に行うことこそが重要な研究手法であるという, Kastner 先生のメッセージを心に刻みながら診療に当たってきたい.

### 謝 辞

本研究に際して, ご指導, ご助言を下された中島秀明先生, 松本直通先生, 水木信久先生, 岳野光洋先生, 石ヶ坪良明先生, Daniel L. Kastner 先生, Elaine F. Remmers 先生をはじめとする先生方に心より感謝申し上げます.

## 文 献

- 1) McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al.: Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, **97**(1): 133-144, 1999. Epub 1999/04/13.
- 2) Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R: Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, **140**(6): 784-790, 2010. Epub 2010/03/23.
- 3) Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al.: Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *The New England journal of medicine*, **383**(19): 1838-1847, 2020. Epub 2020/09/01.
- 4) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al.: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nature genetics*, **45**(2): 202-207, 2013. Epub 2013/01/08.
- 5) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al.: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**(20): 8134-8139, 2013. Epub 2013/05/02.
- 6) Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, et al.: Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behcet's disease. *Arthritis research & therapy*, **21**(1): 137, 2019. Epub 2019/06/06.
- 7) Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, et al.: GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behcet's disease. *Arthritis research & therapy*, **20**(1): 124, 2018. Epub 2018/06/14.
- 8) Kirino Y, Ideguchi H, Takeno M, Suda A, Higashitani K, Kunishita Y, et al.: Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behcet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis research & therapy*, **18**(1): 217, 2016. Epub 2016/10/08.
- 9) Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Takeuchi M, Yoshimi R, et al.: Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behcet's disease in Japan. *Arthritis research & therapy*, **23**(1): 49, 2021. Epub 2021/02/02.
- 10) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al.: Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *The New England journal of medicine*, **383**(27): 2628-2638, 2020. Epub 2020/10/28.
- 11) Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, Kirino Y, Enaka M, Yamaguchi Y, et al.: Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polyarthritides. *Annals of the rheumatic diseases*, **80**(8): 1057-1061, 2021. Epub 2021/04/02.
- 12) Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y: A comprehensive review on adult onset Still's disease. *Journal of autoimmunity*, **93**: 24-36, 2018. Epub 2018/08/06.
- 13) Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N: Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis and rheumatism*, **44**(7): 1716-1717, 2001. Epub 2001/07/24.
- 14) Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Seve P: Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunologic research*, **61**(1-2): 53-62, 2015. Epub 2014/11/13.
- 15) Nagai H, Kirino Y, Nakano H, Kunishita Y, Henmi R, Szymanski AM, et al.: Elevated serum gasdermin D N-terminal implicates monocyte and macrophage pyroptosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*, **60**(8): 3888-3895, 2021. Epub 2021/02/08.

**Abstract**

DEVELOPMENT OF OPTIMIZED MEDICINE BY INTEGRATING BASIC AND  
CLINICAL STUDIES FOR ADULT AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Yohei KIRINO

*Department of Stem Cell and Immune Regulation,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Autoinflammatory diseases are a group of diseases characterized by periodic fevers proposed by Kastner in 1997. The concept was first proposed as a group of childhood diseases caused by genetic mutations in the innate immune system, but later expanded to include adult inflammatory diseases such as Behçet's disease and adult Still's disease, as well as diseases such as atherosclerosis in which the genetic predisposition is small. In 2012, the author started clinical research on "adult autoinflammatory diseases," which had not yet received much attention in Japan, and has accumulated detailed clinical symptoms and genomic samples of patients suspected of having autoinflammatory diseases. Recently, these accumulated data have led to clinically and socially important research results, such as the development of a registry study of Behçet's disease and the first report of VEXAS syndrome in Japan, demonstrating that high-impact research can be promoted by combining detailed clinical data with basic research. In this paper, through the author's research on adult autoinflammatory diseases, the importance of a "NEW" research method for the future, which involves "DEEPLY" and carefully accumulating patient data one case at a time, which has long been a common practice for clinicians, will be explained.

