

# クリオピリン関連周期熱症候群の経時的解析

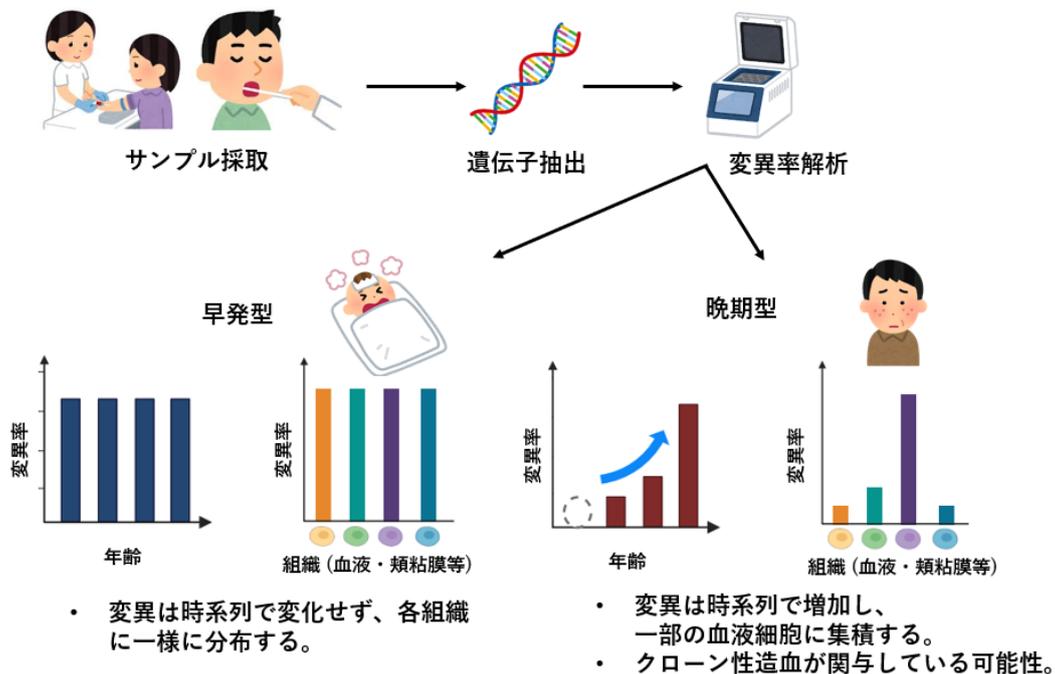
## —成人期以降の発症にクローン性造血が関与—

### 概要

クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)は、*NLRP3*遺伝子の変異によって発症する自己炎症性症候群<sup>1)</sup>です。発熱や皮疹に加え、重症例では関節病変や眼病変、中枢神経病変を合併します。病態の中心は炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の過剰産生であり、抗IL-1療法が有効とされています。近年、*NLRP3*遺伝子の体細胞モザイク<sup>2)</sup>変異によるCAPSの報告が増加していますが、体内で変異率がどのように推移するのか、また発症時期の違いやクローン性造血<sup>3)</sup>との関連は明らかになっていませんでした。

京都大学 医学研究科 発達小児科学分野の加藤健太郎 博士課程学生(研究当時、現:天理よろず相談所病院)、井澤和司 同講師、八角高裕 同特定教授、久留米大学医学部 小児科学講座 西小森隆太 教授らの研究グループは、CAPS患者の血液や乾燥臍帯<sup>4)</sup>などのサンプルを用い、変異率を時系列で解析しました。その結果、発症時期によって体内の変異率の推移が異なり、特に成人期以降で発症するCAPSにはクローン性造血が関与する可能性があることを世界で初めて明らかにしました。この成果はCAPSを含む体細胞モザイクによる自己炎症性症候群の病態理解を大きく進めるものと考えられます。

本成果は、2025年7月22日(現地時間)に国際学術誌「*Arthritis and Rheumatology*」にオンライン掲載されました。



一部イラスト出典：  
「いらすとや」<https://www.irasutoya.com/>

### 本研究の概要図

## 1. 背景

CAPS は発熱や皮疹に加え、重症例では関節病変や眼病変、中枢神経病変などを合併する自己炎症性症候群です。症状の重症度に応じて、軽症の familial cold inflammatory syndrome (FCAS)、中等症の Muckle-Wells syndrome (MWS)、最重症の chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome / Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID)の 3つの病型に分類されます。*NLRP3* 遺伝子の変異により、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  が過剰に産生されることが主病態で、抗 IL-1 療法が確立した治療法です。CAPS は通常、生体内の全ての細胞に変異をもつヘテロ接合性変異で発症しますが、体細胞モザイクでも発症するケースが判明し、近年その報告が増えています。特に成人期に発症する晩期型 CAPS が注目されていますが、変異率が時間経過とともにどのように変化するのか、病態の詳細は不明でした。

## 2. 研究手法・成果

この研究では、日本国内で診断された CAPS 体細胞モザイク患者 15 例（乳児期に発症した早発型 12 例、成人期以降に発症した晩期型 3 例）を対象に解析を行いました。患者から採取した様々な種類の血液細胞、頬粘膜、爪、毛髪に加え、出生時の情報を得るため乾燥臍帯のサンプルからゲノムを抽出し、変異率を高精度に測定しました。わずかな変異を検出するために、デジタル PCR<sup>5)</sup> および次世代シーケンサー<sup>6)</sup> を用いました。その結果、早発型では乾燥臍帯を解析できた 5 例全てで出生時から変異が検出され、およそ 10 年以上の経過でも変異率ほとんど変わりませんでした。また血液細胞や頬粘膜など、由来が異なるさまざまな組織で変異率はほぼ一定でした。これらの結果は、早発型では受精後のごく早い段階で変異が発生したことを示唆しています。一方、晩期型では出生時の乾燥臍帯には変異が検出されず、発症後に変異率が増加するケースがありました。また頬粘膜や爪、毛髪などではほとんど変異がみられず、好中球や単球といった骨髓球系の血液細胞に変異が多くみられました。この点についてさらに詳しく調べるために全エクソーム解析<sup>7)</sup> を行ったところ、晩期型の患者にクローン性造血に関連する *TET2* 遺伝子変異が検出され、単一細胞ゲノム解析<sup>8)</sup> では *NLRP3* 変異と *TET2* 変異が同じ細胞に共存していることが確認されました。これらの変異は 3 年間の経過で緩やかに増加しており、クローン性造血が *NLRP3* 変異細胞の拡大に関与している可能性が示唆されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

今回の研究により、CAPS 体細胞モザイク例では発症時期の違いによって変異細胞の分布や変異率の推移が異なることが明らかになりました。特に晩期型ではクローン性造血が発症や病態進行に関与している可能性があり、発症予防や治療介入の新たな標的となることが期待されます。

また、出生時の変異を確認するために乾燥臍帯を活用し、良質なゲノムが得られました。乾燥臍帯を保管する文化は日本特有であり、この方法は他疾患研究にも応用可能です。

今後は *NLRP3* 変異の種類や臨床症状との関連や、今回の知見が他の自己炎症性症候群にも応用可能かどうかを検討していく予定です。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究助成を受けて行われました。

- ・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 [課題番号: JPMH20FC1047]
- ・科学研究費助成事業 [課題番号: 22H03041, 22KK0113, 23K17463, 23K18264, 24H00009, JP24H00628, 25K11080]

- ・日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業[課題番号: 21ek0109478, JP23ek0109623, JP24ek019754]
- ・AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業 [課題番号: 24tk0124003h0002]
- ・AMED がん研究開発推進事業（分野 E）[課題番号: 24ama221530h0001]
- ・国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業 [課題番号: JPMJMS2217]

#### <用語解説>

1. **自己炎症性症候群**：特定の遺伝子変異によって自然免疫系が過剰に活性化し、周期的な発熱や皮疹などの症状が出る病気の総称。
2. **体細胞モザイク**：受精後の体細胞で遺伝子変異が発生し、変異のある細胞とない細胞が体内で混在している状態。
3. **クローン性造血**：特定の遺伝子変異を持った血液細胞が増殖する現象。
4. **乾燥臍帯**：へその緒。日本を含む東アジアの一部の国で、出生時の記念として保管する習慣があります。
5. **デジタル PCR**：DNA を微小な油滴に封入して増幅させることで、ごくわずかな遺伝子変異でも高精度に検出できる解析方法。
6. **次世代シーケンサー**：短時間で大量の遺伝子配列を解析できる機器。
7. **全エクソーム解析**：遺伝子のうちタンパク質の設計図となる領域（エクソン）の配列を全て調べ、正常な配列との違いから変異を同定する解析方法。
8. **単一細胞ゲノム解析**：一つの細胞からゲノム情報を取り出し、どの遺伝子変異を持っているかを調べる方法。

#### <研究者のコメント>

「CAPS 体細胞モザイクの患者さんから、“自分の変異率は今後どうなるのか”と尋ねられたことが、今回の研究の出発点でした。今回の成果を患者さんの病態理解や今後の治療に還元していきたいと考えています。体細胞モザイクによる自己炎症性症候群にはまだ多くの未解明な点があり、引き続き研究を進めていきます。」

（加藤健太郎、井澤和司）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Longitudinal Analysis of Somatic Mosaicism and Clonal Hematopoiesis in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome（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およびクローン性造血の経時的解析）

著者：Kentarō Kato\*, Yoshitaka Honda, Takashi Kamatani, Kosaku Murakami, Masaki Shimizu, Toshihiko Komai, Hiroko Kanda, Junko Yasumura, Taiki Ando, Yuichi Yamasaki, Syuji Takei, Hidenori Ohnishi, Tomoyo Matsubara, Takumi Takizawa, Toshinao Kawai, Hiroaki Umebayashi, Shigeo Nishimata, Hisashi Kawashima, Naoto Tamura, Junichi Hosokawa, Naotomo Kambe, Hiroki Kitamoto, Makoto Okabe, Shuji Yamamoto, Yoichi Kurosawa, Utako Kaneko, Yosuke Nakamura, Takayuki Miyamoto, Hiroshi Nihira, Hirofumi Shibata, Takayuki Tanaka, Eitaro Hiejima, Keishi Fujio, Ayako Nakajima, Mai Yamagishi, Yoshitaka Shirasaki, Megumu K Saito, Satoshi Okada, Seishi Ogawa, Junko Takita, Osamu Ohara, Ryuta Nishikomori, Takahiro Yasumi,

Kazushi Izawa<sup>#</sup> (\*筆頭著者、#責任著者)

掲載誌：*Arthritis and Rheumatology* DOI: 10.1002/art.43329