

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2009 - 2011

課題番号：21390310

研究課題名（和文）細胞工学的手法による CINCA 症候群の病態の解明それに基づく治療法の開発

研究課題名（英文）Development of CINCA syndrome therapy based upon the pathophysiology of CINCA syndrome elucidated by cytoengineering.

研究代表者 西小森 隆太 (Nishikomori Ryuta)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70359800

研究成果の概要（和文）：

CINCA 症候群は *NLRP3* 遺伝子変異で発症する炎症疾患である。一部変異を認めない症例があり、我々は *NLRP3* 体細胞モザイクの関与を報告してきた。今回 *NLRP* 変異陰性 CINCA 症候群を全世界的に集積した所、69%に *NLRP3* 体細胞モザイクを証明できた。また同モザイク診断法として、次世代シーケンサーを用いた簡便な診断法を開発した。さらにモザイク症例より誘導多能性幹細胞を作成し、マクロファージ及び軟骨細胞への分化系を確立し、病態解析の基礎を築いた。

研究成果の概要（英文）：

CINCA syndrome is an autoinflammatory disease with fever, urticarial rash, aseptic meningitis, and arthritis caused by *NLRP3* gene mutations. It has been known that 40% of the CINCA syndrome patients lack *NLRP3* mutations by Sanger sequencing. Recently we have reported “mutation-negative” CINCA syndrome can be caused by *NLRP3* somatic mosaicism. In this study, we have collected “mutation-negative” CINCA patients worldwide and demonstrated that 69% of the “mutation-negative” CINCA patients are caused by *NLRP3* mosaicism. We also developed an easier and less labor-intensive method to identify *NLRP3* mosaicism by next-generation sequencing. Furthermore, we created induced pluripotent stem cells (iPSC) derived from CINCA syndrome and developed methods to differentiate the iPSC to macrophages and chondrocytes, which can be utilized for research on the elucidation of the pathophysiology of the CINCA syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児免疫・アレルギー・膠原病

## 1. 研究開始当初の背景

医学の進歩による感染症、悪性新生物、リウマチ疾患の診断の向上がみられるが、いまだに原因不明の発熱は日常臨床において **challenging** な疾患群である。その中で周期的に発熱を繰り返す一連の家族性周期熱症候群の原因遺伝子が同定されてきており、主として自然免疫系の異常により発症する自己炎症疾患という概念が提唱されている。

自己炎症疾患に属する疾患の中でも NOD ファミリー蛋白に属する NLRP3 遺伝子の関与が報告されている CINCA 症候群は、生下時から蕁麻疹様発疹、慢性髄膜炎を主体とする中枢神経症状、関節炎を 3 主徴とする、持続する炎症が主病態の疾患である。NLRP3 遺伝子の発現蛋白である **cryopyrin** は、細胞質内に存在し微生物由来物質を認識し、さらに痛風における尿酸塩、シリカ等を認識していることが明らかとなり、広く炎症における自然免疫系の分子として重要であることが判明した。CINCA 症候群における発症機序は NLRP3 遺伝子に 機能獲得型変異が導入され、炎症性サイトカイン IL-1 $\beta$  が無制御に分泌されることが推定されている。

これまで原因遺伝子として NLRP3 遺伝子が報告されているが、CINCA 症候群の約半数は NLRP3 遺伝子翻訳領域に異常が検出されることが知られていた。2005 年、我々は NLRP3 遺伝子モザイク症例を世界で初めて発見し、約 25% の NLRP3 遺伝子体モザイクでも疾患として発症することを報告した (Saito, Arthritis Rheum 2005)。続いて NLRP3 遺伝子モザイクが NLRP3 遺伝子変異の同定されない CINCA 症候群の原因の一つであるという仮説をたて、本邦 4 例の NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群を解析したところ、3 例に NLRP3 モザイシズムを発見し、体細胞モザイシズムが CINCA 症候群において重要な発症原因であることを報告した (Saito, Blood 2008)。さらに NLRP3 変異陽性細胞が LPS 刺激にて細胞死が誘導されることを示し、体細胞モザイクにて LPS が選択的に NLRP3 変異陽性細胞に細胞死を誘導することを証明した。

以上の背景で、以下の問題点が存在した。

1) NLRP3 モザイクが日本以外でも同様に観察されるのか不明である。2) 真の NLRP3 遺伝子異常陰性症例の分子機序はまだあきらかにされていない。3) 治療面においては、抗 IL-1 療法であるアナキンラ治療が標準的な治療として認知されてきているが、関節症状は抗 IL-1 療法に抵抗性といわれ、NLRP3 遺伝子異常と軟骨病変の関連が不明である。4) 診断面では体細胞モザイク症例では比較的軽症例が存在し、NLRP3 モザイクの診断法の改善が望まれていた。

## 2. 研究の目的

今回我々は CINCA 症候群の病因をより深く検討するため、まず全世界的に NLRP3 変異のない症例を集積し、NLRP3 体細胞モザイシズムの診断をおこない、CINCA 症候群における NLRP3 モザイクの関与の程度を明らかにする。さらにその臨床的な特徴を全世界的な調査によりより明確に示す。さらに真の NLRP3 変異陰性症例の集積を行い、その原因について探求する基盤を作成する。

CINCA 症候群における病態の解析を進展させるため、患者由来 iPS 細胞を作成して、単球・マクロファージ系細胞、軟骨への分化を誘導し、その細胞生物学的な特徴を検討する。この細胞生物学的な性状を利用して、体細胞モザイク症例において正常細胞と NLRP3 異常細胞の区別を試み、NLRP3 モザイクの簡便な診断法の樹立を目指す。さらに NLRP3 モザイク症例で NLRP3 変異細胞のみを同定、減少させることにより、臨床症状の軽減を図る治療法の開発をめざす。

## 3. 研究の方法

1) 変異陰性 CINCA 症候群での NLRP3 モザイクの調査

全世界的に Sanger 法での遺伝子解析で変異陰性の症例を集積して、サブクローニング法にて NLRP3 モザイクを検討し、その臨床的な特徴を解析した。

2) CINCA 症候群患者からの iPS 細胞の樹立

NLRP3 モザイク患者より NLRP3 変異陽性及び陰性 iPS 細胞を樹立し、遺伝的な背景が同一である iPS 細胞を樹立し、よりコントロールされた発現解析を行う。

3) CINCA 症候群 iPS 細胞からの分化

CINCA 症候群 iPS 細胞からマクロファージ・単球系細胞への分化を行い、IL-1 $\beta$  の過剰な産生が再現可能か検討した。また軟骨細胞への分化を試み、CINCA 症候群でみられる軟骨過形成が再現できるか検討した。

4) NLRP3 モザイクの簡便な診断法の開発

NLRP3 モザイク診断のため従来はサブクローニング・Sanger シークエンズ法で行っていたが、多大な費用と人手を要した。そのため次世代シークエンサーを用いた超並列遺伝子解析法による診断法の確立を目指した。

## 4. 研究成果

1) 変異陰性 CINCA 症候群での NLRP3 モザイクの調査

本邦での調査では変異陰性 CINCA 症候群の 4 人中 3 人に NLRP3 モザイクを認めた (Saito, Blood, 2008)。変異陰性 CINCA 症候群での NLRP3 モザイクの関与をより明らかにするた

め、アメリカ、フランス、スペイン、オランダ、イタリア、日本から同患者を26名集積して、サブクローニング+Sanger sequencingでホットスポットであるエクソン3、4、6を各96クローンずつ遺伝子解析した。これは5%の体細胞モザイクなら95%の確率で変異が2回以上認められるクローン数である。今回は、コントロールとして、無症状の患者家族を19人を集積、NLRP3モザイクの有無を同様に検討した(表1)。

Country, patient	Sequence variant	Protein variant	Mosaicism, %
France			
F1	1298C>T	T433I	5.2
F2	907G>C	D303H	4.2
F3	1315G>C	A439P	21.9
F4	1216A>G	M406V	9.2
F5	1698C>A	F566L	11.5
F6	None	-	-
Japan			
J1	1709A>G	Y570C	12.2
J2	790C>T	L264F	4.3
J3	919G>A	G307S	10.7
J4	1699G>A	E567K	6.5
J5	907G>C	D303H	11.9
J6	None	-	-
Spain			
S1	920G>T	G307V	9.6
S2	907G>C	D303H	19.1
S3	None	-	-
S4	None	-	-
US			
A1	1065A>T	K355N	18.8
A2	1698C>A	F566L	14.6
A3	1704G>C	K568N	9.4
A4	2263G>A	G755R	35.8
A5	None	-	-
A6	None	-	-
The Netherlands			
N1	1699G>A	E567K	6.3
N2	2263G>A	G755R	6.3
N3	None	-	-
N4	None	-	-

表1 変異陰性 CINCA 症候群の NLRP3 モザイク

患者26人中18人、コントロール19人中0人にNLRP3モザイクを認め、変異陰性 CINCA 症候群とNLRP3モザイクは有意に関連していることを示した。

13種類の変異が同定され、内6種9名が報告済みの変異、7種10名が新規変異であった。新規変異は変異の疾患関連性をASC依存性NF- $\kappa$ B活性化、単球細胞株THP-1への強制発現による細胞死誘導で検討したところ、すべて疾患関連性を認めた。以上より変異陰性 CINCA 症候群の69%の患者は疾患関連性のある変異NLRP3モザイクで発症していることが分かった。

続いてモザイク症例での各組織でのモザイク率を検討したところ、血球細胞、頬粘膜細胞いずれもほぼ同程度のモザイクであり、発生初期にモザイク状態になったことが推測された(表2)。

Patient	Sequence variant	Protein variant	Mosaicism, %				Buccal mucosa
			Neutrophils	Monocytes	T cells	B cells	
J1	1709A>G	Y570C	12.6	9.8	8.0	9.5	8.3
J3	919G>A	G307S	9.1	10.8	6.9	10.6	9.0
J4	1699G>A	E567K	3.5	2.3	3.7	3.4	2.2
J5	907G>C	D303H	14.4	8.7	7.7	8.5	13.5

表2 各種細胞・組織でのモザイク率

次にモザイク症例での臨床的な特徴を検討した。CINCA症候群では遺伝子型-発現型関連が指摘されており、遺伝子型をそろえて臨床症状を比較する必要がある、文献より報告の

あるヘテロ変異症例を集積して、各種臨床症状を比較した(図1)。発熱・皮疹、関節炎、骨過形成には頻度差を認めなかったが、精神発達遅滞がモザイク症例で頻度が低い傾向を認めた。

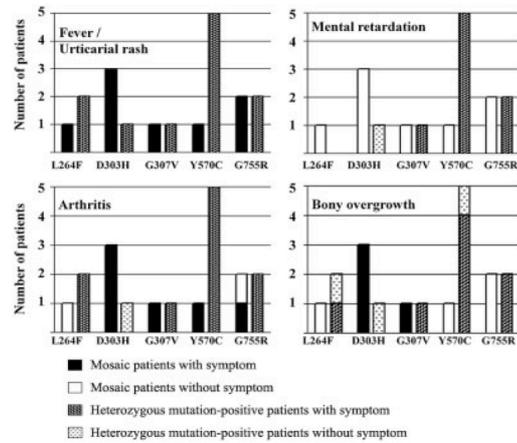


図1 変異をそろえたヘテロとモザイクの臨床症状の比較

さらに今回集積したNLRP3変異陰性CINCA症候群26症例で、NLRP3モザイク症例とNLRP3変異及びモザイクともに陰性症例の臨床症状を比較したところ、精神発達遅滞のみモザイク症例で有意に頻度が低い事が分かった(表3)。以上よりNLRP3モザイク症例の臨床的な特徴として精神発達遅滞が低頻度であることがわかった。

	Patients with somatic NLRP3 mosaicism (n = 18)	Patients with neither germline nor somatic NLRP3 mutations (n = 8)
Age, median (IQR) years	12 (1-30)	10 (3-21)
No. of men/women	10/8	3/5
Age at onset, median (IQR) months	0 (0-24)	0.5 (0-33)
Fever	17/17	7/7
Urticarial rash	14/14	8/8
Mental retardation	4/17	6/8
Meningitis	13/17	5/8
Seizures	2/18	1/7
Hearing loss	10/18	2/7
Arthritis	14/17	7/8
Bony overgrowth	12/17	6/7
Contractures	7/17	4/7
Walking disability	8/18	3/7
Biologic therapy	10/15	3/8

表3 当研究コホートで、NLRP3モザイク症例とNLRP3変異及びモザイクいずれも陰性症例の臨床的な比較

以上結論として、変異陰性 CINCA 症候群の69%にNLRP3モザイクを認め、その臨床的な特徴として精神発達遅滞合併が低い傾向が観察された。

2) CINCA症候群患者からのiPS細胞の樹立  
2名のNLRP3モザイクCINCA症候群よりNLRP3変異陽性iPS細胞およびNLRP3陰性iPS細胞を樹立した。いずれもiPS細胞は樹立可

能で有り、NLRP3 変異陽性陰性で、樹立効率に大きな差を認めなかった。各細胞3クローンずつ樹立し、以降の実験に使用した。また NLRP3 変異・モザイクともに陰性の真の NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群2名を同定し、iPS 細胞を作成、原因探索の基礎を確立した。

### 3) CINCA 症候群 iPS 細胞からの分化

iPS 細胞を OP/9 上で分化誘導し、マクロファージ・単球系細胞へ分化させた。同分化で作成された NLRP3 変異陽性由来マクロファージは、NLRP3 変異陰性 iPS 細胞由来のマクロファージに比べ、LPS+ATP により IL-1 $\beta$  の産生が亢進していた。また NLRP3 変異陽性患者由来末梢血単球で観察される LPS 刺激で誘導される細胞死においても、同様に変異陰性 iPS 細胞由来マクロファージに比べ、より細胞死が誘導された。以上の結果は患者由来単球でみられた性質が iPS 細胞由来マクロファージ・単球細胞でも再現できたことを示した。

また倫理的問題等で入手困難な軟骨細胞への分化は、可能となったが、まだ変異陽性・陰性での差異は未同定である。

### 4) NLRP3 モザイクの簡便な診断法の開発

従来用いていたサブクローニング法、サンガー法では低頻度のモザイクの検出に多大な労力を要する。そのため、超並列 DNA 塩基配列決定法を利用した次世代シーケンサー (Roche 454 Genome Sequencer FLX) による低頻度体細胞モザイクの検出のパイプライン構築を行った。全血/PBMC より抽出された DNA 検体を用いて NLRP3 遺伝子翻訳領域及びそのエクソン-イントロン接合部位を、14 アンプリコンにわけ、2 段階の PCR 法で増幅、患者タグをつけた (図 2)。

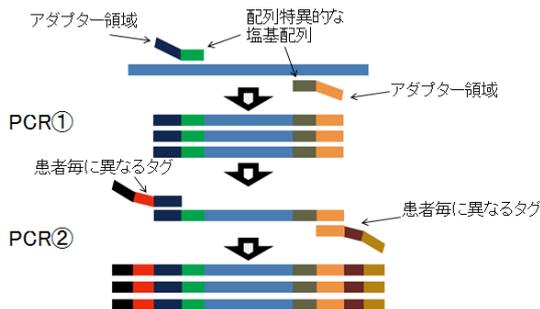


図 2 次世代シーケンサーによる NLRP3 モザイク検出のためのシェーマ

次世代シーケンサーでおこる低頻度のシーケンスエラーと低頻度体細胞モザイクとの区別が重要となる。そのためモザイクのないと考えられるコントロール 50 検体 (健康人のゲノム DNA49 検体と NLRP3 遺伝子のエクソンとその隣接部位を組み込んだプラスミド 1 セット) で各塩基位置におこる次世代シーケンサーによるシーケンスエラーの統計

量を見積もった (図 3)。

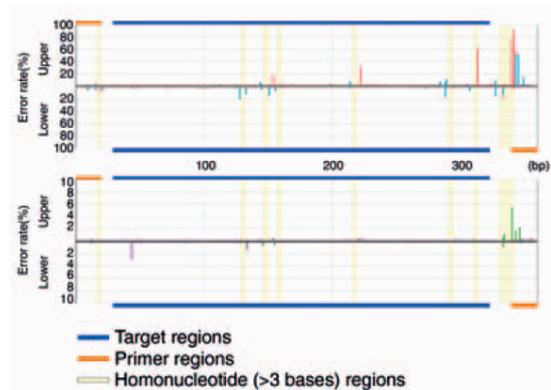


図 3 正常コントロールでの次世代シーケンサーによるエラー分布

両鎖 (Upper 鎖と Lower 鎖) 読みでエラーの起こり方が変わることが確認され、各塩基位置において両鎖で  $p < 0.001$  の確率でおこる変異をエラーではなく体細胞モザイクとする判定基準を作成した。特にホモポリマー領域などにおいては塩基挿入、塩基欠失の正確な検出は困難であったこと、これまで報告のある 80 以上の NLRP3 変異はほぼすべてが塩基置換型変異であることから、塩基置換型変異のみに解析を絞った。変異既知の検体で妥当性を確認したところ、NLRP3 ヘテロ変異 5 検体、NLRP3 体細胞モザイク変異 5 検体いずれにおいても変異を検出可能であり、変異箇所以外に変異陽性と判定される箇所を認めなかった (図 4)。

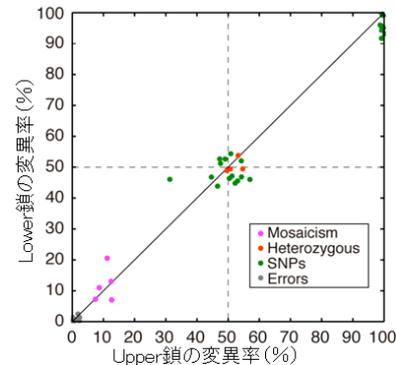


図 4 次世代シーケンサー解析によるヘテロ変異、モザイク変異、SNPs の分布

NLRP3 ヘテロ変異を有するゲノム DNA と健康人のゲノム DNA による混合試験を行ったところアリル頻度で 1%の変異まで検出可能であった (図 5)。また、各塩基位置におけるエラー率の計算から、それぞれ 350 リード読まれた際には、NLRP3 遺伝子の全エクソンとその近傍イントロン合計計 3407 塩基のうち 3,343 塩基 (98.1%) において 1%までのモザイクを検出可能であった。

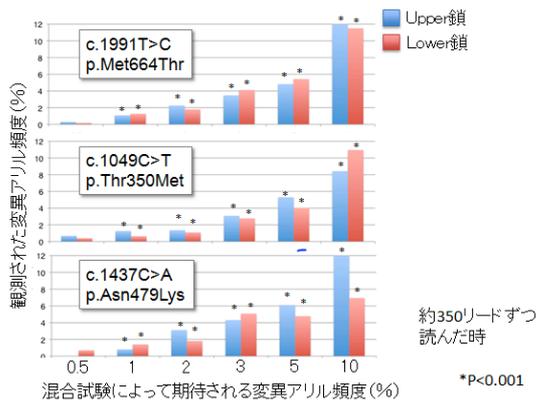


図5 混合試験による検出限界の検定

最終的にダイレクトシーケンスにて変異陰性の新規 CINCA 症候群 10 人中 4 人に NLRP3 モザイク変異を検出した。うちの 1 つは CINCA 症候群として新規変異であった(表 4)。変異 NLRP3 遺伝子導入実験による機能解析を行った。その結果 ASC 依存性に NF- $\kappa$ B 活性化能を有し、THP-1 細胞死を引き起こすことが確認され、有意な変異と考えられた(図 6)。

Patient ID	Amplicon #	Variation	% Variation frequency	
			Forward	Reverse
P1	Exon3_2	c.907G>C p.Asp303His	7.12	11.56
P2	Exon3_5	c.1699G>A p.Glu567Lys	5.94	5.79
P3	Exon3_5	c.1699G>A p.Glu567Lys	18.28	15.33
P4	Exon3_2	c.906C>A p.Phe302Leu	9.78	9.70

表 4 新規“変異陰性” CINCA 症候群 10 症例中 4 症例で NLRP3 モザイク検出

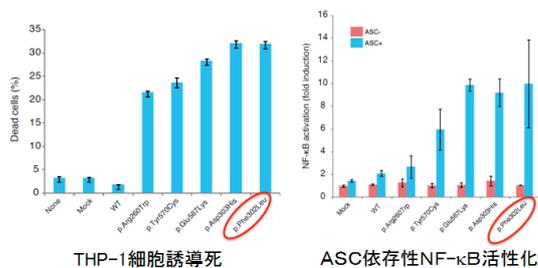


図 6 新規 NLRP3 変異の疾患関連性

## 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] (11 件)

- ① Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Aróstegui JI, Yagüe J, Merino R, Ibañez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile

neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum*. 63:3625-32, 2011 査読有 :DOI 10.1002/art.30512

- ② Izawa, K., A. Hijikata, N. Tanaka, T. Kawai, M.K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentijevich, T. Yasumi, T. Nakahata, T. Heike, R. Nishikomori, and O. Ohara, Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the NLRP3 Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. *DNA Res*, 19: 143-52, 2012 査読有: DOI 10.1093/dnares/dsr047
- ③ Aoyama, K., H. Amano, Y. Takaoka, R. Nishikomori, and O. Ishikawa, Cryopyrin-associated Periodic Syndrome: A Case Report and Review of the Japanese Literature. *Acta Derm Venereol*, 2012 (in press). 査読有: DOI 10.2340/00015555-1322
- ④ Ohnishi, H., T. Teramoto, H. Iwata, Z. Kato, T. Kimura, K. Kubota, R. Nishikomori, H. Kaneko, M. Seishima, and N. Kondo, Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol*, 32: 221-9, 2012 査読有 :DOI 10.1007/s10875-011-9629-0
- ⑤ Adachi, M., A. Watanabe, A. Nishiyama, Y. Oyazato, I. Kamioka, M. Murase, A. Ishida, H. Sakai, R. Nishikomori, and T. Heike, Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *The Journal of pediatrics*, 158: 155-9, 2011 査読有 : DOI 10.1016/j.jpeds.2010.09.054
- ⑥ Tahara, M., H. Sakai, R. Nishikomori, T. Yasumi, T. Heike, I. Nagata, A. Inui, T. Fujisawa, Y. Shigematsu, K. Nishijima, K. Kuwakado, S. Watabe, and J. Kameyama, Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association*, 2011. (in press) 査読有: DOI 10.1007/s10165-011-0442-7
- ⑦ Mizuno, T., H. Sakai, R. Nishikomori, K. Oshima, O. Ohara, I. Hata, Y. Shigematsu, T. Ishige, K. Tamura, and H. Arakawa, Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*, 2011. (in press) 査読有 : DOI 10.1007/s00296-011-2225-z
- ⑧ Kambe, N., Satoh, T., Tanizaki, H., Fujisawa, A., Saito, M.K. & Nishikomori, R.

Enhanced NF-kappaB activation with an inflammasome activator correlates with activity of autoinflammatory disease associated with NLRP3 mutations outside of exon 3: comment on the article by Jeru et al Arthritis Rheum 62: 3123-3124; author reply 3124-3125, 2010. 査読有: DOI 10.1002/art.27619

- ⑨ Okafuji, I., Nishikomori, R., Kanazawa, N., Kambe, N., Fujisawa, A., Yamazaki, S., Saito, M., Yoshioka, T., Kawai, T., Sakai, H., Tanizaki, H., Heike, T., Miyachi, Y. & Nakahata, T. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis Arthritis Rheum 60: 242-250, 2009. 査読有: DOI 10.1002/art.24134
- ⑩ Okada, S., Konishi, N., Tsumura, M., Shirao, K., Yasunaga, S., Sakai, H., Nishikomori, R., Takihara, Y. & Kobayashi, M. Cardiac infiltration in early-onset sarcoidosis associated with a novel heterozygous mutation, G481D, in CARD15 Rheumatology (Oxford) 48: 706-707, 2009. 査読有: DOI 10.1093/rheumatology/kep061
- ⑪ Nakamura, Y., Kambe, N., Saito, M., Nishikomori, R., Kim, Y.G., Murakami, M., Nunez, G. & Matsue, H. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria J Exp Med 206: 1037-1046, 2009. 査読有: DOI 10.1084/jem.20082179

[学会発表] (計 8 件)

- ① 井澤和司、西小森隆太、八角高裕、平家俊男、土方敦司、小原収: Rapid detection of NLRP3 somatic mosaicism using next-generation sequencing: 第 56 回日本人類遺伝学会・第 11 回東アジア人類遺伝学会共同大会: 2011 年 11 月 9 日~12 日, 千葉
- ② K. Izawa, A. Hijikata, R. Nishikomori, O. Ohara, J. Abe, N. Tanaka, M. K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentijevich, T. Kawai, T. Yasumi, T. Nakahata, T. Heike: Diagnosis of nlrp3 somatic mosaicism in cinca/nomid patients using next-generation sequencing: Poster Session, Board P292: 18th European Pediatric Rheumatology Congress, September 14-18, 2011. Bruges, Belgium
- ③ 田中尚子、井澤和司、齋藤潤、作間未織、大嶋宏一、小原収、西小森隆太、森本剛、中畑龍俊、平家俊男: NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の 25% 以上に認められる; 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011 年 8 月 12 日~14 日, 東京.
- ④ R. Nishikomori, N. Tanikaze, K. Izawa, M.

K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentijevich, G. de Saint Basile, B. Neven, J. Frenkel, M. Van Gijn, J. I. Arostegui, J. Yague, T. Morimoto, M. Sakuma, N. Kambe, T. Yasumi, T. Kawai, A. Pontillo, K. Oshima, H. Takada, T. Imagawa, R. Merino, M. Ibanez, T. Nakahata, T. Heike, O. Ohara: High incidence of nlrp3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: a report from an international multicenter collaborative study: Oral Session, OP0142: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, May 25 - 28, 2011. London, United Kingdom

- ⑤ 西小森隆太: サイトカインを標的にした病態の制御の可能性 抗 IL-1 療法: 第 30 回日本炎症・再生医学会, 2010 年 8 月 5 日-6 日, 東京
- ⑥ 西小森隆太: “炎症” 病態の観点から見た小児疾患 自己炎症疾患における炎症病態 NLRP3 遺伝子を中心にして: 第 113 回日本小児科学会総会, 2010 年 4 月 23 日-25 日, 盛岡
- ⑦ 西小森隆太: 自己炎症性疾患の病態とシグナル伝達: 第 41 回日本小児感染症学会, 2009 年 11 月 14 日, 福井
- ⑧ 西小森隆太: 小児リウマチ疾患に対する分子標的治療薬の適応 CINCA 症候群に対する抗 IL-1 療法について: 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009 年 4 月 24 日, 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西小森 隆太 (Nishikomori Ryuta)  
京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 70359800

### (2) 研究分担者

平家 俊男 (Heike Toshio)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 90190173

### (3) 連携研究者

小原 収 (Ohara Osamu)  
かずさ DNA 研究所・ヒトゲノム研究部・部長  
研究者番号: 20370926

神戸 直智 (Kambe Naotomo)  
千葉大学・医学研究院・准教授  
研究者番号: 50335254