

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253062

研究課題名(和文) 自己炎症性疾患の分子病態解明に基づく最適医療基盤技術の創出

研究課題名(英文) Establishing a platform for molecular analysis and drug innovation of auto-inflammatory disorders

研究代表者

平家 俊男(Heike, Toshio)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90190173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,800,000円

研究成果の概要(和文)：NLRP3遺伝子変異陰性CAPS症例の原因として高頻度NLRC4体細胞モザイシズムを同定し、患者由来iPS細胞を用いた解析により病的意義を確定した。CAPS軟骨病変の病態解明では、体細胞モザイシズムを原因とするCAPS患者より樹立したNLRP3変異陽性及び変異陰性iPS細胞を用い、変異iPS細胞由来軟骨ではSOX9発現が亢進し、細胞マトリックス産生が増加している事を確認した。又、Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS)の新規原因遺伝子IFIH1に機能獲得型変異を有するマウスに於いて脳炎とI型インターフェロンの産生亢進を確認し、疾患モデルマウスとして病態解明を行っている。

研究成果の概要(英文)：We identified high-frequency somatic NLRC4 mosaicism as a cause of CAPS phenotype in a patient who lacks NLRP3 mutation through phenotype dissection using patient-derived iPS cells. For the analysis of pathophysiology of chondrohyperplasia in CAPS, we established isogenic iPSCs with wild-type and mutant NLRP3 derived from CAPS patients carrying NLRP3 somatic mosaicism, and found that mutant iPSCs produced larger chondrocyte masses through increased expression of the chondrocyte master regulator SOX9. We also investigated the pathophysiology of AGS (Aicardi-Goutieres Syndrome) by using IFIH1 mutant mice. These mice showed increased transcript levels of type I interferon response genes in various organs and encephalitis-like brain lesions, indicating that these mice are useful as an AGS disease model.

研究分野：小児免疫疾患

キーワード：自己炎症性疾患 インフラマソーム iPS細胞 病態解明

## 1. 研究開始当初の背景

近年、自然免疫系に関する分子の異常を基に、発熱等の炎症病態を繰り返す疾患群に対して、自己炎症性疾患という概念が提唱されている (Cell 1999, 97:1333)。獲得免疫系の異常として知られる自己免疫疾患と発症機構の面から対比される新たな概念に基づく疾患群であり、CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome, 原因遺伝子: NLRP3)、MKD (mevalonate kinase deficiency, 原因遺伝子: mevalonate kinase)、FMF (familial Mediterranean fever, 原因遺伝子: MEFV)、Blau 症候群 (原因遺伝子: NOD2) などの疾患が知られているが、いまだ原因不明の炎症病態を呈する多くの疾患が存在するものと考えられており、発症基盤として IL-1 等の炎症性サイトカインの過剰産生が推測されている。CAPS の発症機構としては、自然免疫系を司るインフラマソームと命名されたカスパーゼ 1 活性化複合体を構成する分子である NLRP3 の機能獲得型変異によるインフラマソーム活性化と IL-1 過剰産生が考えられているが (Cell 2004, 117:561)、NLRP3 変異が同定できる症例は約半数に留まっていた。MKD においては、インフラマソームの活性化は生じているものの、その構成分子には異常が認められず、mevalonate kinase 活性の低下に伴う細胞内代謝動態の変動がインフラマソーム活性化を惹起すると推察されているが、詳細は不明のままである。このように、自己炎症性疾患の病態解明には、インフラマソームに加えて、その関連分子群を含めた包括的な理解が必須である。

我々は、原因不明の CAPS 症例の中には従来の診断法では見逃されていたモザイク発症例が存在することを明らかにしたが (Arthritis Rheum 52:3579;2005、Blood 111:2132;2008)、モザイク症例を含めても NLRP3 遺伝子変異を認める症例は 80% に留まり (Arthritis Rheum 63:3625; 2011)、低頻度モザイクの検証、および新規分子病態の探索が求められている。さらに、自己炎症性疾患という疾患概念が提唱される以前から知られていた FMF においても、疾患概念は症候学的なものに留まり、病態解明は遅々として進んでいない。FMF の原因分子としての MEFV はインフラマソームの構成分子であり、基本的には機能喪失型変異で発症すると考えられているが、臨床症状を満足し、かつ exon10 に変異を有する FMF 典型例の他に、非典型的な臨床症状を呈し、病的意義が検証できない MEFV 変異を有する FMF 非典型例が数多く存在し、真の FMF の定義、病態把握、診断、治療において大きな混乱を来している。混乱の原因としては MEFV の機能評価系が未開発であることが大きく、典型例、非典型例を同一疾患として分類できるのか、症候分類から、分子病態分類への転換が必須である。加えて、診断・重症度分類・治療の視点から、病態把握・バイオマーカー

開発・MEFV の疾患関連遺伝子としての機序解明・治療法の開発が喫緊の課題として存在する。

更に、自己炎症性疾患に比較的特徴的な問題として、多臓器に渡る病変の拡がり挙げられる。例えば、CAPS 患者においては膝関節軟骨細胞の過剰増殖による変形・機能障害が QOL を大きく低下させる。CAPS の原因分子である NLRP3 は、単球、マクロファージなど自然免疫を司る血液細胞と軟骨細胞で発現する。しかし、軟骨細胞は NLRP3 分子を発現するものの、インフラマソームを構成する他の分子を発現しておらず、インフラマソーム活性化がその病態とは考えられない。CAPS の炎症病態に劇的な効果を示す抗 IL-1 製剤が、膝関節病変には治療効果を持たないこともこの病態の複雑さを明示しているが、関節病態の解明は全く手つかずの状態である。この様に、自己炎症性疾患が有する多臓器病変に対する包括的診療基盤確立には、罹患臓器別に、異なった視点からの病態解明・治療開発を必要とする。

以上の様に、自己炎症性疾患の病態解明・診療基盤開発においては、解決すべき課題が数多く存在する。1) 未だ原因遺伝子同定に至らない疾患がある。2) 多くの疾患が症候分類に留まるため、研究・診療体系確立において混乱を来しており、分子病態分類への転換が必須である。3) 自己炎症性疾患が有する多臓器病変に対する解明が進んでおらず、unmet needs を視野に入れた研究・診療基盤開発が必須である。4) 疾患病態特異的バイオマーカー同定、疾患特異的な分子機構を標的とした治療開発等、包括的診療基盤開発が切望されている。

我々は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業において、自己炎症性疾患患者の登録システムの整備・各種自己炎症性疾患の診療フローチャートの策定等を通して患者集積を行っている。併せて、これまでの研究の過程で多くの自己炎症性疾患特異的 iPS 細胞を作製済みまたは作製中である。これらリソースを有効に活用し、unmet needs の解消を目指して多臓器病変の解明を行うため、病態臓器としての血液細胞、軟骨細胞、神経細胞への分化システムも確立しており (PLoS One 8: e59243 2013)、発展的に本申請課題の実施に繋げることができる。(財)かずさ DNA 研究所とは共同研究の実績を積み重ねており、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析をはじめ、メタボローム解析、単細胞からの細胞機能評価、免疫不全 NOG マウスでの病態解析への展開など新規の視点からの研究展開が可能である。

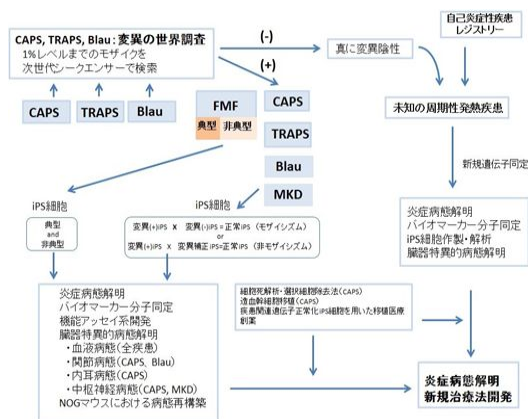
## 2. 研究の目的

本研究の大きな目的は、自己炎症性疾患の代表的疾患である CAPS、FMF、TRAPS、MKD、Blau を取り上げ、次世代シーケンサー等を駆使したモザイシズムを含めた原

因遺伝子の同定、iPS 細胞等を用いた炎症病態の正確な把握、疾患病態特異的バイオマーカーの同定により、症候分類に基づく研究体系から分子病態分類に基づく研究体系への転換を行う事である。炎症病態の起点として、免疫系細胞のみならず、多臓器病変に視野を広げた横断的・包括的な病態解明と新規治療法の開発を行う。多臓器病変には、従来のインフラマソーム関連分子の理解を超えた役割の存在が示唆されており、インフラマソーム関連分子の新たな生命的意義に迫りつつ、unmet needs としての基礎的・臨床的な問題点を解決する。更に、その成果を新規自然免疫炎症関連分子の検索に繋げ、自然免疫システムの機構解明に貢献することを目指す。

### 3. 研究の方法

以下に研究のシエーマを示す。



(1) 自己炎症性疾患における低頻度モザイシズム症例の同定・発症病態解明・新規原因遺伝子同定：

我々は CAPS 発症の大きな要因として、全世界的に NLRP3 遺伝子モザイシズムが存在することを報告したが (Arthritis Rheum 63:3625; 2011) 従来のサブクロニング法では 5% のモザイク率が検出限界である。依然として 20% を占める NLRP3 変異陰性症例が存在する中、すでに確立済みの 1% の感度で検出可能な次世代シーケンサーを用いた大量解析の系 (DNA Res 19: 143; 2012) を用いて低頻度モザイク症例の有無を検討するとともに、真の変異陰性 CAPS を絞り込む。真の変異陰性 CAPS は、エクソーム解析等にて原因遺伝子探索を行なう。サブクロニング法では物理的制約のため、検索領域をホットスポットとしてのエクソン 3、4、6 に限局せざるを得なかったが、今後の研究においては、次世代シーケンサーを用いることにより全エクソンの解析が可能となり、従来の方法における見落とし領域の懸念が払拭される。TRAPS や Blau 症候群においても、同様の検討を行う。さらに、低頻度のモザイク症例を見出した場合、低頻度モザイクの病態発症機序を解明する。

(2) 自己炎症性疾患特異的 iPS 細胞の作製・

病態再現・病態解明への応用：

モザイシズムを有する CAPS 症例より正常 iPS 細胞、疾患特異的 iPS 細胞を樹立する。さらに、FMF 典型例・非典型例、TRAPT 典型例・非典型例、MKD 症例、Blau 症例に由来する疾患特異的 iPS 細胞を作製する。FMF 症例、TRAPS 症例、MKD 症例、Blau 症例に由来する疾患特異的 iPS 細胞は、人工ヌクレアーゼによるゲノム編集技術を用いて疾患関連遺伝子の正常型への置換を行いコントロール iPS 細胞とすることにより、遺伝的背景を同一とする細胞間の比較を可能とし、精度の高い研究を遂行する。上記疾患の病態発症臓器としての単球・マクロファージ、軟骨細胞、神経細胞、および CD34 陽性造血未熟細胞への分化について、既に我々が確立している健常人由来 iPS 細胞で確立している分化方法を用いて確認する (PLoS One 8: e59243 2013)。さらに、各種分化細胞が該当疾患の病態を再現しているか、細胞生物学的性質、発現遺伝子の網羅的解析を行い確認する。それを用い、非治療介入下での真の病態解明を行う。

(3) 症候分類から分子病態分類への導入：

現在の標準的 FMF 診断は臨床症状に基づく診断であるため、見落とし・他疾患の漏れこみ等、診断に客観性が乏しい。原因としての MEFV 遺伝子変異は、FMF 診断に直結する変異が存在する一方、疾患関連遺伝子としての確認ができない変異も多数存在する。このように混乱を来している FMF 診療基盤を整理するため、典型例に絞った発症病態の絞り込み、およびその非典型例での確認・新たな病態の提示、MEFV 遺伝子の機能評価系確立、典型例・非典型例の簡易特異的診断バイオマーカーの同定を行う。具体的展開として FMF 典型例、非典型例を集積し、炎症関連分子のバイオプレックス分析、RNAseq 等による診断、重症度、治療反応性に関するバイオマーカー同定を行う。併せて、両群疾患特異的 iPS 細胞を作製して血球系細胞への分化を誘導し、非治療介入下でバイオマーカー同定を行う。またとして、シグナル伝達において MEFV 遺伝子の下流に位置する遺伝子を同定し、その発現やプロモーター解析をもって機能評価方法として確立する。TRAPS、Blau 症候群においても、TNFRSF1A、NOD2 変異を認める典型例、変異を同定できない非典型例に分類し、上記の解析を行う。

(4) MKD における炎症病態解明：

MKD におけるインフラマソーム活性化機構は解明されておらず、代謝性疾患としての側面から HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の使用報告はあるが、その効果は確定していない。MKD 疾患特異的 iPS 細胞から単球、マクロファージ、好中球を作成し、メタボローム解析を行い、細胞内代謝の変調がイ

ンフラマソーム活性化へ及ぼす影響・病態解明、治療基盤開発を行う。

(5) 遺伝子解析に依存しない CAPS 病態把握体系の確立:

CAPS に対して IL-1 阻害薬のカナキヌマブが使用可能となったが、NLRP3 変異が確認できない臨床診断症例にもカナキヌマブが使用されるようになってきている。病態把握・理解とともに、診断・重症度判定・治療効果判定に有用なバイオマーカー同定が必須であり、患者検体・CAPS 疾患特異的 iPS 細胞を用い、上記のバイオマーカー同定を行う。

(6) CAPS の臓器特異的病態解明とインフラマソーム非依存的 NLRP3 分子の生物学的役割の解明:

CAPS において、血液細胞に起因する全身炎症症状に対してカナキヌマブの改善効果が確認されているが、関節病変、内耳病変に対する治療効果は乏しく、臓器特異的な病態機構が存在することが推測される。CAPS の病変組織としての軟骨細胞では、インフラマソーム複合体を構成する ASC 等の分子が発現しておらず、機能単位としてのインフラマソームを形成していない。疾患特異的 iPS 細胞から分化した軟骨細胞、内耳細胞などを用い、NLRP3 分子のシグナルメカニズムを解明して、インフラマソームに依存しない NLRP3 の生物学的役割を明らかにする。

(7) NOG マウスを用いた病態再現・病態解析・治療基盤開発:

CAPS におけるモザイク病態、関節軟骨増殖病態、MKD における中枢神経病態を疾患 iPS 細胞由来分化血液細胞、軟骨細胞、神経細胞を免疫不全マウスである NOG マウスに移植し、病態の再現・解析を行うとともに、開発される新規治療薬の有効性検証を行う。

(8) CAPS における特異的細胞死を用いた新規治療法の開発:

我々は、NLRP3 変異陽性単球が LPS 刺激により選択的に細胞死に至ることを明らかにしている (Blood 112:2132, 2008)。この特異的細胞死の機構を、カスパーゼ 1、ASC、カテプシン B 等に対する shRNA による遺伝子ノックダウンやシグナル分子阻害剤を用いて iPS 細胞由来単球において解明する。その結果を踏まえ、我々が開発した単細胞機能システムを統合して、NLRP3 変異陽性細胞を選択的に除去する薬剤をスクリーニングし、モザイク CAPS 症例において NLRP3 変異陽性細胞を選択的に除去する治療法を確立する。

(9) iPS 細胞を用いた細胞移植治療による根本的治療法開発:

自己炎症性疾患は遺伝子変異を有する遺

伝性疾患であり、対症療法としての創薬による治療基盤の確立とともに、根本治療としての移植治療の確立を目指す。まず、各種疾患特異的 iPS 細胞において、人工ヌクレアーゼによるゲノム編集を用いて疾患関連遺伝子の正常型への置換を行った iPS 細胞を用い、単球・マクロファージにおける病態の改善を確認する。CD34 陽性造血未熟細胞を用いた NOG マウスにおける治療基盤を開発する。併せて、関節病変、難聴に対す細胞移植医療の可能性を検討する。

(10) 原因が特定出来ない自己炎症性疾患に対する解析:

真に NLRP3 遺伝子変異陰性の CAPS 症例、原因不明の周期性発熱疾患症例から疾患特異的 iPS 細胞を作製し、病態解析を行うとともに、原因遺伝子の同定を行う。

#### 4. 研究成果

(1) 自己炎症性疾患における低頻度モザイクモザイク症例の同定・発症病態解明・新規原因遺伝子同定:

TNFRSF1A 遺伝子変異陰性ながら臨床的に TRAPS を疑った 72 症例に対して 1% の検出限界精度にて次世代シーケンサーを用いたモザイクの有無を検討したが、体細胞モザイクを原因とする症例は見出せず、CAPS と TRAPS との間に乖離を認めた。一方、低頻度モザイクを含めて NLRP3 遺伝子変異を認めない臨床的 CAPS 症例の新規責任遺伝子として NLRC4 変異を同定し、患者由来 iPS 細胞を用いた解析により病的意義を確定した。

(2) 自己炎症性疾患特異的 iPS 細胞の作製・病態再現・病態解明への応用:

NLRP3 遺伝子変異の体細胞モザイクモザイクを原因とする CAPS 患者より NLRP3 変異陽性及び変異陰性 iPS 細胞を樹立し、骨・軟骨病変の病態再現と解析を行った。更に、FMF 典型例・非典型例、TRAPS、MKD、Blau の各疾患特異的 iPS 細胞を作製すると共に、一部の細胞については人工ヌクレアーゼによるゲノム編集技術により遺伝子変異を修復したコントロール iPS 細胞を作成した。

(3) 症候分類から分子病態分類への導入:

FMF、CAPS、MKD、及び新規自己炎症性疾患である DADA2 (ADA2 欠損症) の患者より検体の提供を受け、病態解明とバイオマーカー検索を目的とした網羅的サイトカイン解析・トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析を行った。

(4) MKD における炎症病態解明:

MKD 患者より作成した iPS 細胞由来の単球とマクロファージを用いて IL-1 等のサイトカイン産生について検討したところ、CAPS と異なり、サイトカイン産生亢進を確

認できず、両疾患の患者末梢血からマクロファージを誘導した検討でも同様の結果を得た。末梢血単球と単球より分化させたマクロファージ・iPS 細胞由来単球・マクロファージをトランスクリプトーム解析にて比較したところ、iPS 細胞由来単球は末梢血のマクロファージに近いことが明らかとなり、分化段階の違いから MKD の病態再現が困難になっていることが示唆された。現状では iPS 細胞を用いた病態解明は困難であると判断し、問題を克服するため MVK 遺伝子変異を導入したマウスを作成した。

(5) 遺伝子解析に依存しない CAPS 病態把握体系の確立:

患者末梢血及び iPS 細胞より分化した単球・マクロファージを用いてトランスクリプトーム及びプロテオーム解析を行った。

(6)(7) CAPS の臓器特異的病態解明とインフラマソーム非依存的 NLRP3 分子の生物学的役割の解明、及び NOG マウスを用いた病態再現・病態解析・治療基盤開発:

体細胞モザイシズムを原因とする CAPS 患者より樹立した NLRP3 変異陽性及び変異陰性 iPS 細胞を用い、安定した軟骨作成のため CD271 と CD73 発現を指標に分化プロトコルを改良して病態解析を継続し、変異 iPS 細胞由来軟骨では正常 iPS 細胞由来軟骨と比べて SOX9 発現が亢進し、細胞マトリックス産生が増加している事を確認した。又、軟骨塊を NOG マウスの皮下に移植して、骨化病態の再現と解析を行うとともに、軟骨の過形成を抑制する化合物の探索を行った。

(8) CAPS における特異的細胞死を用いた新規治療法の開発:

NLRP3 変異細胞に特異的に細胞死を祐津する薬剤の探索は行っていない。

(9) iPS 細胞を用いた細胞移植治療による根本的治療法開発:

各種疾患特異的 iPS 細胞において、人工ヌクレアーゼによるゲノム編集を用いて疾患関連遺伝子の正常型への置換を行い、単球・マクロファージにおける炎症性サイトカインの過剰産生が抑制されることを確認した。

(10) 原因が特定出来ない自己炎症性疾患に対する解析:

真に NLRP3 遺伝子変異陰性の CAPS 症例の新規原因遺伝子として NLRC4 を同定した。又、新たな自己炎症性疾患として Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS) の病態解明に取り組み、新規原因遺伝子として IFIH1 を同定した。更に、化学変異により同遺伝子に機能獲得型のミスセンス変異が生じたマウスを解析したところ、FDG-PET で脳の炎症を示唆する高集積が認められ、全身の臓器で I 型インターフェロンの産生亢進が

生じていたことから、本マウスが AGS の疾患モデルとなりうることを確認した。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計9件)

Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 [Epub ahead of print]

Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltın F, Bilginer Y, Barut K, Mensa-Vilaro A, Nakagawa K, Heike T, Nishikomori R, Arostegui J, Ozen S. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 34(6 Suppl 102):S115-S120.

Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol*. 2017 69:447-459. doi: 10.1002/art.39960.

Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, Masumoto J. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. *ScientificWorldJournal*. 2016:2597376. doi: 10.1155/2016/2597376.

Nakashimai H, Miyake F, Ohki S, Hattori S, Matsubayashi T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Honda Y, Shigematsu Y. Febrile attacks triggered by milk allergy in an infant with mevalonate kinase deficiency. *Rheumatol Int*. 2016 36:1477-8. doi: 10.1007/s00296-016-3522-3.

Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, Sintés J, González-Roca E, Ruiz-Ortiz E, Heike T, Martínez-García JJ, Baroja-Mazo A, Cerutti A, Nishikomori R, Yagüe J, Pelegrín P, Delgado-Beltrán C, Arostegui



Jl. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016 68:3035-3041. doi: 10.1002/art.39770.

Hirano M, Seguchi J, Yamamura M, Narita A, Okanobu H, Nishikomori R, Heike T, Hosokawa M, Morizane Y, Shiraga F. Successful resolution of stromal keratitis and uveitis using canakinumab in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome: a case study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2015 5:34. doi: 10.1186/s12348-015-0065-9.

Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. Enhanced chondrogenesis of induced pluripotent stem cells from patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase 1-independent cAMP/protein kinase A/CREB pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015 67:302-14. doi: 10.1002/art.38912.

Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, Nishikomori R, Funatsuka M, Ohshima Y, Sugawara Y, Yasumi T, Kato H, Shirai T, Ohara O, Fujita T, Heike T. Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2014 95:121-5. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.06.007.

〔学会発表〕(計3件)

中川権史、西小森隆太、Eva Gonzalez-Roca、Juan I. Arosutegui、河合利尚、梅林宏明、武井修治、小林法元、小原收、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、平家俊男。Muckle-Wells 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異の検討。第 37 回日本小児遺伝学会学術集会 2014 年 4 月 10 日。名古屋市立大学桜山キャンパス(愛知県名古屋市)

西小森隆太、横山宏司、梅田雄嗣、池谷真、中川権史、納富誠司郎、八角高裕、田中孝之、齋藤潤、小田紘嗣、小原收、中山直樹、戸口田淳也、平家俊男。自己炎症性疾患における診療研究の新展開。"炎症"と小児発熱性疾患疾患特異的 iPS 細胞を用いた CINCA/NOMID における骨幹端家系性の機序解明。第 117 回日本小児科学会学術集会。2014 年 4 月 11-13 日。名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

田中孝之、吉岡耕平、酒井秀政、西小森隆太、

日衛嶋栄太郎、阿部純也、小原收、河合朋樹、八角高裕、平家俊男。本邦でのメパロン酸キナーゼ欠損症のまとめ。第 60 回日本リウマチ学会。2016 年 4 月 21 日。パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://aid.kazusa.or.jp/2013/disease>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平家俊男(HEIKE, Toshio)  
京都大学・大学院医学研究科  
発達小児科学・教授  
研究者番号: 90190173

### (2) 研究分担者

西小森隆太(NISHIKOMORI, Ryuta)  
京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学・准教授  
研究者番号: 70359800

八角高裕(YASUMI, Takahiro)  
京都大学・大学院医学研究科  
発達小児科学・講師  
研究者番号: 00511891

河合朋樹(KAWAI, Tomoki)  
京都大学・大学院医学研究科  
発達小児科学・助教  
研究者番号: 20631586

齋藤潤(SAITO, Megumu)  
京都大学・iPS 細胞研究所  
臨床応用研究部門・准教授  
研究者番号: 90535486

小原收(OHARA, Osamu)  
公益財団法人かずさ DNA 研究所  
ヒトゲノム研究部・部長  
研究者番号: 20370926

### (4) 研究協力者

井澤和司(IZAWA, Kazushi)  
京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学・助教  
研究者番号: 90634931