

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 自己炎症性疾患の治療標的分子同定および薬剤開発基盤整備
(英語) Establishment of a drug development platform for autoinflammatory diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科・特任教授・平家俊男
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine・Professor・Toshio Heike
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD) の病態解明と治療標的分子の同定
開発課題名： (英語) Analysis of MKD pathogenesis and finding target molecules for novel drug development
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座・特任教授・平家俊男
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine・Professor・Toshio Heike
- 分担研究 (日本語) CAPS に於ける軟骨過形成の病態解明と新規治療薬の開発
開発課題名： (英語) Analyzing the pathophysiology of chondrohyperplasia in CAPS and the innovation of novel drugs for its treatment
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科・准教授・西小森隆太
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine・Associate Professor・Ryuta Nishikomori
- 分担研究 (日本語) CINCA 症候群の血管病態の解析
開発課題名： (英語) Analysis of vascular pathology in CAPS
- 研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院・教授・高田英俊
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Graduate School of Medical Sciences・Professor・Hidetoshi Takada

分担研究 (日本語) ブラウ症候群 (Blau) の病態解明
開発課題名: (英語) Unravelling the pathology of Blau syndrome
研究開発分担者 (日本語) 関西医科大学医学部・准教授・神戸直智
所属 役職 氏名: (英語) Kansai Medical University・Associate Professor・Naotomo Kambe

分担研究 (日本語) 中條-西村症候群 (NNS) と類症の病態解明・治療標的分子の探索研究
開発課題名: (英語) Analyzing the pathophysiology of NNS and related disorders,
and identifying target molecule for their treatment
研究開発分担者 (日本語) 和歌山県立医科大学・准教授・金澤伸雄
所属 役職 氏名: (英語) Wakayama Medical University・Associate Professor・Nobuo Kanazawa

分担研究 (日本語) 家族性地中海熱 (FMF) の病態解析ならびにバイオマーカー探索
開発課題名: (英語) Analyzing FMF pathophysiology and identifying its specific biomarkers
研究開発分担者 (日本語) 金沢大学医薬保健研究域・教授・谷内江昭宏
所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences・Professor・
Akihiro Yachie

分担研究 (日本語) 疾患特異的 iPS 細胞を利用した家族性地中海熱 (FMF) におけるインフラマ
ソーム機能異常の解析
開発課題名: (英語) Analysis of abnormal inflammasome function in FMF using disease-
specific iPS cells
研究開発分担者 (日本語) 久留米大学医学部・教授・井田弘明
所属 役職 氏名: (英語) Kurume University School of Medicine・Professor・Hiroaki Ida

分担研究 (日本語) PAPA 症候群の病態解明と治療薬の探索
開発課題名: (英語) Unraveling PAPA pathogenesis and searching for drug candidates
研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院歯科総合研究科・教授・森尾友宏
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and
Dental Sciences・Professor・Tomohiro Morio

分担研究 (日本語) オミックス解析による自己炎症性疾患の治療標的分子同定
開発課題名: (英語) Identification of therapeutic target molecule for autoinflammatory
diseases by multi-omics analyses
研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人かずさ DNA 研究所・副所長・小原收
所属 役職 氏名: (英語) Kazusa DNA Research Institute・Deputy Director・Osamu Ohara

分担研究 (日本語) 自己炎症性疾患モデルマウスの創出
 開発課題名: (英語) Developing mice models of autoinflammatory disorders
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター・
 グループディレクター・古関明彦
 所属 役職 氏名: (英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences・Group Director・
 Haruhiko Koseki

分担研究 (日本語) 自己炎症性疾患に対する薬剤探索
 開発課題名: (英語) Drug research for autoinflammatory disorders
 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科・教授・萩原正敏
 京都大学大学院医学研究科・特定助教・奥野友紀子
 所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine・Professor・
 Masatoshi Hagiwara
 Kyoto University Graduate School of Medicine・Assistant Professor・
 Yukiko Okuno

分担研究 (日本語) 試験管内インフラマソーム再構成システムの構築とインフラマソーム制御
 化合物の探索
 開発課題名: (英語) Reconstitution of inflammasomes in a cell-free system and its application
 for novel drug discovery
 研究開発分担者 (日本語) 愛媛大学プロテオサイエンスセンター・教授・増本純也
 所属 役職 氏名: (英語) Ehime University Proteo-Science Center・Professor・Junya Masumoto

分担研究 (日本語) 疾患特異的 iPS 細胞の性状評価・分化及び解析系提供
 開発課題名: (英語) Characterization, differentiation and providing analysis platform
 for iPS cells
 研究開発分担者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授・中畑龍俊
 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授・斎藤潤
 所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Center for iPS Cell Research and Application・
 Professor・Tatsutoshi Nakahata
 Kyoto University Center for iPS Cell Research and Application・
 Associate Professor・Megumu Saito

分担研究 (日本語) メタボローム解析
 開発課題名: (英語) Metabolome analysis
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター・
 チームリーダー・有田誠
 所属 役職 氏名: (英語) RIKEN Center for Integrative Medical Sciences・Team Leader・
 Makoto Arita

分担研究 (日本語) MDA5 変異マウスにおける AGS 様脳炎の解析
開発課題名: (英語) Analysis of AGS-resembling encephalitis in MDA5 mutant mice
研究開発分担者 (日本語) 京都大学ウイルス再生医学研究所・教授・藤田尚志
京都大学ウイルス再生医学研究所・准教授・加藤博己
所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Institute for Frontier Life and Medical Sciences・
Professor・Takashi Fujita
Kyoto University Institute for Frontier Life and Medical Sciences・
Associate Professor・Hiroki Kato

分担研究 (日本語) 自己炎症性疾患データベースおよびバイオバンク整備
開発課題名: (英語) Establishment of a database/biobank for autoinflammatory diseases
研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章
所属 役職 氏名: (英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究班は、自己炎症性疾患の病態解明と創薬に向けた治療標的分子の同定を目標として研究を行っている。対象疾患は Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)・Mevalonate kinase deficiency (MKD)・Blau 症候群 (Blau)・中條-西村症候群 (NNS)・家族性地中海熱 (FMF)・PAPA 症候群 (PAPA)・エカルディ-グティエール症候群 (AGS) の 7 疾患であり、1) 患者検体・モデル動物・患者由来細胞株 (iPS 細胞含む) を用いた病態解析、2) 治療標的となる分子の同定、3) 候補薬剤のスクリーニング系の開発、を行っている。

CAPS に対しては、軟骨過形成及び血管病変の病態解明を行っている。特に新規治療薬の関に当たっては、NLRP3 変異体細胞モザイクを原因とする CAPS 患者より確立した野生型・変異型 NLRP3 iPS 細胞株から軟骨組織を分化誘導し、患者 iPS 細胞由来軟骨前駆細胞 (変異型) に於ける SOX9 プロモーター活性測定系を用いたスクリーニングより候補化合物を選定し、有力な候補薬剤について生体内モデルでの効果検討を行っている。

MKD に関しては、ES 細胞を用いたアプローチにより MVK 遺伝子変異を有するマウスが完成し、今後はモデルマウスの表現型の確認と炎症病態の解析を中心に研究を進める予定である。

Blau に対しては、患者 iPS 細胞由来の単球を用いて NOD2 遺伝子の発現とその活性を様々な条件下で検討し、患者単球に特異的な表現型が iPS 細胞由来単球でも再現された。現在、この表現型を利用した治療薬スクリーニング系の構築を進めている。

NNS では、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態再現が確認され、JAK 阻害薬・MAPK 阻害薬・抗酸化剤による反応の変化から各シグナルの病態への寄与や相互作用の検証が可能となり、新たな薬剤スクリーニングへの応用を開始している。

FMF に関しては、FMF 患者 5 名 (完全型 3 名、不全型 2 名) 由来の iPS 細胞を樹立し、単球系細胞を誘導して LPS 刺激等に対するサイトカイン分泌を比較すると共に、好中球へ分化後の NETs 産生能を検討している。

PAPA については、患者の末梢血由来の好中球を用いた機能解析と、膜透過性ペプチドを用いて人

為的に変異 PSTPIP1 タンパクを健常好中球へ直接導入して機能解析を行うと共に、疾患原性変異を有する遺伝子改変 PLB-985 細胞を用いた解析を行っている。並行して疾患モデルマウス作成に成功し、その解析にも取り組んでいる。

AGS の病態解明では、MDA5 変異マウスに於ける脳炎様病変の解析を行っている。同マウスには FDG-PET で脳に炎症を示唆する高集積が認められ、全身臓器で 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。現在、詳細な病態解明を進めている。

以上に加え、横断的研究としてマルチオミックス解析を用いた自己炎症性疾患に特異的な形質の特定を進めている。又、コムギ胚芽無細胞タンパク質合成技術を用いて、試験管内での無細胞系インフラマソーム、及びノッドソーム再構成システムを構築し、特異的抑制分子の探索を行っている。加えて、患者情報と検体の効率的な収集と将来的な活用を目指し、免疫不全症データベースである PIDJ と自己炎症性疾患データベースの情報の共有化を進めると共に、検体管理システムを整備して患者臨床データと生体資料保存をデータベース化及び中央管理化した。

Our group aims at unravelling the pathophysiology of auto-inflammatory disorders (AIDs) and at finding disease specific target molecules for novel drug development. To this aim, we use patient-derived induced pluripotent stem cell (iPSC) technology and animal disease models. We work on 7 AIDs: cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), mevalonate kinase deficiency (MKD), Blau syndrome (Blau), Nakajo-Nishimura syndrome (NNS), familial Mediterranean fever (FMF), PAPA syndrome (PAPA), and Aicardi-Goutières syndrome (AGS).

For the analysis of CAPS pathophysiology, especially of chondrohyperplasia, we established isogenic iPSCs with wild-type (WT) and mutant *NLRP3* derived from CAPS patients carrying *NLRP3* somatic mosaicism. Mutant iPSCs produced larger chondrocyte masses through increased expression of the chondrocyte master regulator SOX9. We screened for compounds that specifically inhibits SOX9 promoter activity in chondrocyts derived from mutant iPSCs and found several candidate compounds. We are currently evaluating the effect of these compounds in *in vivo* immunodeficient mice model of chondrogenesis.

For the analysis of MKD, we developed a mouse model carrying mutated *MVK* gene, and have started to analyze their phenotype and their inflammatory pathology.

In the analysis of Blau pathogenesis, disease-specific characteristics observed in patients-derived monocytes are reproduced in iPSC-derived monocytes from the patients. We are developing a screening system for drugs that specifically inhibits these disease-specific characteristics.

We also succeeded in reproducing the NNS pathology using disease-specific iPSC technology, and started screening for compounds that effectively inhibits NNS-specific disease phenotype.

For FMF, we established iPSCs from 3 typical and 2 atypical patients, and differences in various characteristics, including inflammatory cytokine production from monocytes and the formation of neutrophil extracellular traps, are being compared to find a FMF-specific

inflammatory mechanism.

PAPA pathogenesis is investigated by introducing mutant PSTPIP1 protein into healthy control neutrophils using plasma membrane permeable peptides, and by PLB-985 cell lines harboring disease-causing *PSTPIP1* mutant. PAPA model mice are also established.

For the analysis of AGS, pathophysiology of MDA5 mutant mice were investigated. 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 GS disease model.

In addition to disease specific analyses listed above, we also performed some cross-sectional studies. These include the multi-omics analysis for finding specific biomarkers, and the application of inflammasomes reconstituted in a cell-free system for the drug discovery and elucidation of the pathogenesis of AIDs. Furthermore, we established a database for AIDs by utilizing a platform of PIDJ (primary immunodeficiency database in Japan). We also established a biobank for AIDs by gathering information of samples obtained from AID patients stored at various institutions for their efficient usage in the near future.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 8 件、国際誌 12 件）

1. Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T. Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan: findings of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68:2760.
2. 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, Dec 14. [Epub ahead of print]
3. Inoue H, Nishio H, Takada H, Sakai Y, Nanishi E, Ochiai M, Onimaru M, Chen SJ, Matsui T, Hara T. Activation of Nod1 Signaling Induces Fetal Growth Restriction and Death through Fetal and Maternal Vasculopathy. *J Immunol.* 2016, 196:2779-87.
4. 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.
5. Saito MK, Niwa A. Hematological disorders. In: Fukuda K (ed), *Human iPS cells in disease modeling*, New York: Springer; 2016, 69-81.

6. Kaneko N, ITO Y, Iwasaki T, Takeda H, Sawasaki T, Migita K, Agematsu K, Koga T, Kawakami A, Yachie A, Yoshimura K, Morikawa S, Kurata M, Masamoto J. Poly (I:C) and hyaluronic acid directly interact with NLRP3, resulting in the assembly of NLRP3 and ASC in a cell-free system. *Eur J Inflamm*. 2017, in press.
7. Kaneko N, Iwasaki T, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Morikawa S, Nakano N, Kurata M, Masumoto J. Applications of reconstituted inflammasomes in a cell-free system to drug discovery and elucidation of the pathogenesis of autoinflammatory diseases. *Inflammation and Regeneration*. 2017, in press.
8. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Kaneko N, Iwasaki T, Minami K, Kobayashi K, Masumoto J, Agematsu K. Early diagnosis of early-onset sarcoidosis: a case report with functional analysis and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017, in press.
9. 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. *Scientific World Journal*. 2016, 20162597376.
10. Wada T, Toma T, Matsuda Y, Yachie A, Itami S, Taguchi Y, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2017, Feb 6. [Epub ahead of print]
11. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2016, 18:175
12. Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, Kawakami A. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95: e3449.
13. 金澤伸雄. 中條－西村症候群. 別冊日本臨牀 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. 2016, 825-830.
14. 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*. 2016, 4813, 52.
15. 金澤伸雄. 中條－西村症候群の病因と診断. *新薬と臨牀*. 2016, 65, 1212-1217.
16. 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: 21-26, 2016
17. 金澤伸雄. 中條－西村症候群. *Visual Dermatology*. 2017, 16, 128-132.
18. 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*. 2017, 16, 141-143.
19. 花見由華, 山本俊幸, 金澤伸雄, 三嶋博之, 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*. 2017, 16, 133-135.

20. 熊木恵里, 森尾友宏: 感染・免疫・アレルギー PAPA 症候群(化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群) 小児科診療 2016,79:335

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 自己炎症症候群における診断・治療のポイント, 口頭, 井田弘明, 第 60 回日本リウマチ学会(横浜), Apr 21, 2016 国内
2. Aberrant activation of viral RNA sensors RIG-I and MDA5 leads to autoimmune disorders Poster presentation. Kato H and Fujita T, Dresden, Germany, Keystone Symposia (Nucleic Acid Sensing Pathways: Innate Immunity, Immunobiology and Therapeutics) May 8-12, 2016 国外
3. RIG-I receptors and autoimmune diseases. Invited oral presentation. Hiroki Kato. Bonn, Germany Nucleic Acid Immunity Symposium. December 10, 2016 国外
4. Auto immune diseases caused by gain of function mutation of RIG-I-Like Receptors. Oral presentation. Takashi Fujita. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Okinawa, December 5-7, 2016 国内
5. Encephalitis in mutant mice expressing constitutively activated MDA5. Onizawa, H., Kato, H., Soda, N., Funabiki, M. and Fujita, T. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Okinawa, December 5-7, 2016 国内
6. Mutations in the patients with NNS-like autoinflammatory diseases, Poster, Kinoshita A, Kanazawa N, Kinjo N, Mishima H, Yoshiura KI, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, Japan
7. A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling, but distinct from, Nakajo-Nishimura syndrome, Poster, Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K, Mizushima T, Kanazawa N, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016/9/21-24, Spain
8. Disease modeling of a proteasome-associated autoinflammatory syndrome using patient-specific induced pluripotent stem cells, Oral, Honda-Ozaki F, Ito H, Niwa A, Hotta A, Li HL, Asaka I, Yanagimachi M, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016/9/21-24, Spain
9. プロテアソームの異常と炎症, 口頭, 金澤伸雄, 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, 国内
10. iPS 細胞をもちいた自己炎症性疾患の病態解析, 口頭, 齋藤潤, 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.04.21, 国内
11. Monocytic cell lines established from patient specific iPS cells serve a versatile platform for phenotype-based compound screening, Megumu Saito, Oral presentation, ヨーロッパリウマチ学会, 2016.06.10, 国外
12. Decoding the pathophysiology of immunological disorders using human iPS cells, Oral presentation, Megumu K. Saito, JAPAN-SPAIN JOINT WORKSHOP ON NANOMEDICINE RESEARCH, 2016.12.01, 国外

13. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析と創薬に向けたアプローチ, 口頭, 齋藤潤, 愛媛大学プロテオサイエンスセンターシンポジウム, 2017.02.11, 国内
14. 試験管内無細胞インフラマソーム再構成システムの検査・創薬への応用, 口頭, 増本純也, 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会, 2016/09/03, 神戸, 国内
15. 試験管内無細胞インフラマソーム再構成システムによる自己炎症疾患の病態解明と創薬への応用, ポスター, 増本純也, 金子直恵, 伊藤有紀, 岩崎智之, 倉田美恵, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 2016/06/16, 京都, 国内
16. 特別講演: iPS 細胞研究の最前線. 口頭. 中畑龍俊: 第 40 回日本小児皮膚科学会 2016 年 7 月 2 日 ANA クラウンプラザホテル広島, 国内
17. 本邦でのメバロン酸キナーゼ欠損症のまとめ, ポスター, 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, 第 60 回日本リウマチ学会, 横浜, 2016/4/21, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 患者さんの細胞で病気を調べる, 齋藤潤, NHK文化センター京都教室特別講座, 2016 年 12 月 28 日, 国内
2. iPS 細胞を用いた今後の医療. 中畑龍俊, 再生つばさの会名古屋医療講演会, 2016 年 9 月 24 日 名古屋中小企業振興会館 (吹上ホール, 国内
3. 患者相談会, PID つばさの会 (東京), 2016 年 5 月 29 日, 国内
4. 患者相談会, 関西免疫不全症研究会 (大阪), 2016 年 7 月 16 日, 国内
5. 患者相談会, 第 10 回日本免疫不全症研究会 (東京), 2017 年 1 月 21 日, 国内
6. 第 10 回自己炎症疾患研究会 (東京), 2017/2/4, 国内.

(4) 特許出願 なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (難治性疾患実用化研究事業) 成果報告書

平成28年4月1日付け「27医研開3999号」で交付決定のありました平成28年度医療研究開発推進事業費補助金(難治性疾患実用化研究事業)の平成28年度における成果について、医療研究開発推進事業費補助金(研究者用)取扱要領第18条第1項の規定により、下記のとおり報告します。

I. 基本情報

事業名：(日本語) 難治性疾患実用化研究事業

(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

補助事業課題名：(日本語) 自己炎症性疾患の治療標的分子同定および薬剤開発基盤整備

(英語) Establishment of a drug development platform for autoinflammatory diseases

補助事業担当者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章

所属 役職 氏名：(英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 自己炎症性疾患データベースおよびバイオバンク整備

分担課題名：①自己炎症性疾患データベース整備

②自己炎症性疾患患者検体管理システムの整備

(英語) Establishment of a database/biobank for autoinflammatory diseases

① Establishment of a database for autoinflammatory diseases

② Establishment of a biobank for autoinflammatory diseases

補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章

所属 役職 氏名：(英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：京都大学大学院医学研究科発達小児科学・平家 俊男 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Yoshii Y, Kato T, Ono K, Takahashi E, Fujimoto N, Kobayashi S, Kimura F, Nonoyama S, Satoh T. Primary cutaneous follicle center lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016, 30:529-30.
2. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138:1672-1680.e10.
3. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine*. 2016, 95: e2437.
4. Cantaert T, Schickel J, Bannock, Ng Y, Massad C, Delmotte F, Yamakawa N, Glauzy S, Chamberlain N, Kinnunen T, Menard L, Lavoie A, Walter J, Notarangelo L, Bruneau J, Al-Herz W, Kilic S, Ochs H, Cunningham-Rundles C, Burg M, Kuijpers T, Kracker S, Kaneko H, Sekinaka Y, Nonoyama S, Durandy A, and Meffre E. Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint. *J Clin Invest*. 2016, 126: 4289-4302.
5. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H, Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 (in press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 第10回日本免疫不全症研究会（東京）, 2017/01/21, 国内.
2. 患者相談会, 日本免疫不全症研究会（東京）, 2017/1/21, 国内.
3. 第10回自己炎症疾患研究会（東京）, 2017/2/4, 国内.

(4) 特許出願
特になし。