

201128046B

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子
生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 中 畑 龍 俊

平成 24 (2012) 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子
生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 中 畑 龍 俊

京都大学 iPS 細胞研究所
臨床応用研究部門 疾患再現研究分野

はじめに

自己炎症疾患は1999年に Kastner らがはじめて用いた Systemic autoinflammatory syndrome から由来しており、比較的新しい概念である。自己免疫疾患が獲得免疫系の異常で発症するのに対して、自己炎症疾患では主として自然免疫系の異常でおこり、またその大部分は遺伝性疾患である。臨床的には、発熱特に周期熱、関節炎・関節痛、発疹等を伴い、リウマチ、膠原病における鑑別疾患として重要であるとともに、特異的な治療法が存在するため稀少疾患とはいえ正確な診断を下すことが大変重要である。

我々は自己炎症疾患の中でも、厚生労働省における難治性疾患研究克服事業としてクリオピリン関連周期熱症候群：Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) を取り上げた。クリオピリン関連周期熱症候群は2001年に Hoffman らによりはじめて原因遺伝子が NLRP3 であることが示された。さらに2003年に NLRP3 インフラマソーム活性化機構が明らかになり、CAPS の主病態が IL-1 β の過剰産生であることが判明した。この発見は治療戦略における分子標的として IL-1 β が重要であることを示し、実際海外を中心に抗 IL-1 療法としてアナキンラの有効性が報告された。一方アナキンラ治療の経験の蓄積により同治療において不応性の病態として骨関節症状が存在し、CAPS において未知の病態が存在する事が明らかになった。通常遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルが作成され、患者検体の得にくい組織の研究が行われるが、これまで作成された遺伝子改変 CAPS モデルマウスはヒトと表現型が大きく異なり、ヒト由来細胞を用いた疾患モデルの作成が1つの解決法として期待された。

また病因論として解決されるべき問題として、CINCA 症候群の約 40%には NLRP3 遺伝子異常を伴わない症例が存在する事が知られている。これまで他の関連遺伝子変異が疑われてきたが、2008年我々はその一部が潜在性 NLRP3 遺伝子体細胞モザイクであることを示した。しかし本邦における症例数が限られているため、NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群のうち、NLRP3 遺伝子体細胞モザイクの占める割合は明らかではなかった。さらに真の NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群は、CINCA 症候群の新しい病因の探索対象であった。

以上の背景を元に、本研究では、1) 本邦での CAPS 患者の現状、特に治療の現況を把握し、治療戦略を提案する、2) 病因論として、CINCA/NOMID に観察される NLRP3 遺伝子体細胞モザイクの頻度を明らかにする、3) IL-1 β 以外の病態を解明するための解析系の開発として疾患特異的 iPS 細胞の樹立・分化系を確立する、を目標に研究を開始した。二年間の研究期間において、1) CAPS における慢性炎症に伴う動脈硬化の評価、CINCA/NOMID と MWS の詳細な臨床的な差異および抗サイトカイン療法による炎症性サイトカインの評価、2) NLRP3 変異陰性体細胞モザイクの国際調査と新たな体細胞モザイク診断法の確立、3) CAPS 患者 iPS 細胞からの単球マクロファージ系への分化、機能評価系の確立、樹立細胞での変異 NLRP3 機能の再現の確認を行い、上記の

目標をおおむね達成することができた。

本報告書が関係者の参考になり、CAPS 診療の一助となれば幸いである。

平成 24 年 3 月 研究代表者 中畑 龍俊

目 次

I. 総合研究報告書	1
Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発	
中畑 龍俊	
II. 研究組織	11
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27

I. 総合研究報告書

総合研究報告書

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子生物学的手法を用いた診療

基盤技術の開発

研究代表者：中畑 龍俊
(京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授)

研究要旨

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は自己炎症性疾患の1つで、最重症のCINCA症候群/NOMID (CINCA/NOMID)、中等症のMuckle-Wells症候群 (MWS)、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹を総称した疾患である。中枢神経病変による発達障害、てんかん、難聴、慢性無菌性髄膜炎、関節炎による関節拘縮、持続する炎症に伴うAAアミロイドーシスが患者予後を不良とし、本邦でも有効な治療の確立が必要とされてきた。近年、その病因は名前の由来でもあるCryopyrin蛋白/NLRP3遺伝子の異常により発症し、またその主病態はIL-1 β の過剰産生であり、分子標的薬として抗IL-1療法が著効したことにより証明された。

1) 本邦でのCAPS患者の現状、特に治療の現況を把握し、治療戦略を提案する、2) 病因論として、CINCA/NOMIDに観察されるNLRP3遺伝子体細胞モザイクの頻度を明らかにする、3) IL-1 β 以外の病態を解明するための解析系の開発として疾患特異的iPS細胞の樹立・分化系を確立する、事を目標に研究班を組織した。

海外主要施設との国際共同研究によるNLRP3遺伝子変異陰性CINCA/NOMID 26症例中18例にNLRP3モザイクを認め、正常コントロール19例にはNLRP3モザイクを検出せず、NLRP3体細胞モザイクはCINCA/NOMIDの原因の重要な部分を占めることを証明した。NLRP3体細胞モザイク症例の臨床的な特徴として、神経学的症状がより軽微であることが分かった。また体細胞モザイク診断のため、次世代シーケンサを用いる診断法を確立し、NLRP3モザイク症例の診断に成功した。さらにNLRP3体細胞モザイクで発症した非典型的なCAPSもしくはMWSの症例を経験し、NLRP3体細胞モザイクがCINCA/NOMIDのみならず、他のCAPSでも起こりうることを証明した。

NLRP3遺伝子変異体細胞モザイク症例2例より、正常NLRP3もしくは変異NLRP3を持つiPS細胞を樹立し、それぞれマクロファージへの分化系を確立した。さらに機能解析系としてIL-1 β 産生能を検討したところ、変異NLRP3を持つiPS細胞由来マクロファージが有為にIL-1 β 産生能の亢進を認め、変異NLRP3による機能再現に成功した。

非侵襲的な動脈硬化評価の結果、CINCA/NOMID 3例中3例に著明な動脈硬化を認めた。また、MWSとNOMIDの臨床症状の比較を行ったところ、NOMIDでは新生児期発症と関節炎（骨関節XP変化）、視神経炎がMWSよりも多く認めた。抗IL-6受容体抗体と抗IL-1受容体アンタゴニストによる治療を行い、炎症性サイトカインの変化を解析したところ、抗IL-1受容体アンタゴニストによりIL-1 β 、IL-6がともに低下した。MWSとCINCA/NOMIDでの臨床症状の比較ではNOMIDがMWSに比してより早期の発症で、かつ神経症状、骨関節症状を認め、NOMIDがMWSよりも重症例であることを確認した。

以上総括すると、本研究班によって、CAPSの遺伝的背景、臨床症状、予後リスク因子などを明らかにすることができた。今後、疾患iPS細胞などの細胞工学的手法を用いて新たな治療薬探索や病態解明を進めたい。

分担研究者

原 寿郎	九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野 教授
横田 俊平	横浜市立大学大学院 発生成育小児医療学 教授
平家 俊男	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 教授
河合 利尚	国立成育医療センター 成育遺伝研究部 室長
西小森隆太	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 准教授
齋藤 潤	京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部 門疾患再現研究分野 特定拠点講師

A：研究目的

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は自己炎症性疾患の1つで、最重症のCINCA症候群／NOMID(CINCA/NOMID)、中等症のMuckle-Wells症候群(MWS)、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)を総称した疾患である。中枢神経病変による発達障害、てんかん、難聴、慢性無菌性髄膜炎、関節炎による関節拘縮、持続する炎症に伴うAAアミロイドシスが患者QOLを損ない、早期の診断適切な治療が必要である。2001年に原因遺伝子がNLRP3遺伝子であることが示され、2003年にはNLRP3インフラマソーム活性化機構が明らかになり、CAPSの主病態がIL-1 β の過剰産生であることが判明した。続いて治療戦略における分子標的としてIL-1 β が重要であることを、抗IL-1療法としてのアナキンラが著効したことで証明された。

本邦のCAPSをとりまく背景として以下の3項目が存在した。

1) 抗IL-1製剤であるアナキンラが本邦では未承認であり、その治療効果について本邦におけるまとまった報告はこれまで存在せず標準治療が未確定で、またCAPSの疫学調査がまだ手つかずの状態であった。

2) CINCA/NOMIDの約40%にはNLRP3遺伝子異常を伴わない症例が存在する事が知られ、その一部が潜在性NLRP3遺伝子体細胞モザイクであることが指摘されていた。しかしCINCA/NOMIDでNLRP3遺伝子変異陰性症例中、NLRP3遺伝子体細胞モザイクの占める割合については、症例数が少なく検討されていなかった。

3) アナキンラ不応性の病態として骨関節症状が存在し、CAPSにおいてIL-1 β 過剰以外の病態が存在する事も明らかにされている。しかしこれまで作成された遺伝子改変CAPSモデルマウスはヒトCAPSと表現型が異なり、ヒト由来細胞を用いた疾患モデルの作成が1つの解決法として期待された。

以上の背景をもとに、以下の3項目を目標に本研究班が形成された。

1) 日本におけるCAPSの実態調査を行う、特にアナキ

ンラ等の抗IL-1療法の効果の調査、それにもとづく標準的治療を提案する。また、抗IL-1療法の登場で改善した生命予後により長期生存例がもつリスク因子についても調査する。

2) 国際共同研究によるNLRP3変異陰性CINCA症候群におけるNLRP3体細胞モザイクの普遍性の検討、その頻度の検討する

3) CAPS由来疾患特異的iPS細胞を樹立、各細胞への分化系、特に単球・マクロファージ系、軟骨への分化系を開発する。

B：研究方法

本研究では、研究の実施にあたっては基盤整備、応用研究を含めた以下の3テーマを他大学や医療機関との共同で研究を進めた。

I. CAPSにおける臨床像の解析

I-1. CINCA/NOMID 症候群における動脈硬化に関する研究

九州大学附属病院小児科受診中、CINCA/NOMID 症候群 3例における動脈硬化の有無・程度を、IMT, stiffness parameter β , baPWV, ABI といった、小児にも施行可能な非侵襲的手法を用いて検討した。

I-2. クリオピリン関連周期性症候群における臨床症状の検討

横浜市立大学附属病院小児科を受診中のCAPS 1症例について、抗IL-6受容体抗体と抗IL-1受容体アンタゴニストによる治療を行い、その経過における炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNF α)について血清、髄液での測定を行った。

CAPS 症例は12歳男児。新生児期より蕁麻疹様皮疹・発熱・肛門周囲膿瘍を繰り返し、CRPは常に陽性であった。非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、メトトレキサート、シクロスポリン、コルヒチンなどが投与されたが、いずれの薬剤によっても炎症所見の改善は得られなかった。さらに、関節痛・発熱・全身倦怠感・頭痛を反復し、また両視神経炎、網膜血管炎、白内障による視力低下や感音性難聴も徐々に認められた。遺伝子検査にてY441Hの変異を認めNOMIDと診断された。抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの投与を行われているが、発熱・炎症反応改善以外に頭痛や皮疹など臨床症状の改善は得られなかった。その後Anakinraの投与を開始し、頭痛、耳鳴、皮疹は改善した。

II. CAPSにおけるNLRP3体細胞モザイクの検討

II-1. NLRP3 変異陰性 CINCA/NOMID における NLRP3 体細胞モザイクの頻度

NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群症例の全血/PBMCより抽出されたDNA検体を、フランス6例、アメリカ6例、スペイン4例、オランダ4例、日本6例の計26症例集積した。また正常コントロールとして、健常患者家族19症例を集積した。DNA検体は、これまでNLRP3変異の報告のあるエクソン3,4,6を、KODを用いたPCR

法で増幅後、サブクローニングしサンガー法でシークエンシングを行った。5%のモザイクを95%の確率で検出できるクローン数として96と設定した。体細胞モザイクの臨床症状への影響を明らかにすべく、各症例の臨床症状、経過情報を担当医より集め検討した。また臨床症状の比較のため、ヘテロ変異CINCA患者の臨床症状を文献的に集積した。また体細胞モザイク患者の各組織でのモザイク頻度の検討のため、頬粘膜、末梢血を用いてそれぞれの組織でのモザイク率を検討した。

II-2. 次世代シーケンサーを用いた NLRP3 体細胞モザイク迅速診断

NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群症例の全血/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、13 アンプリコンにわけ、2段階の PCR 法で増幅、患者タグをつけた後、次世代シーケンサー (Roche 454 Genome Sequencer FLX) を用いてそれぞれ500リード以上を解析した。また次世代シーケンサー自体でおこるエラーの性質を検討するため、体細胞モザイクがないと考えられる正常人50人での遺伝子解析結果をもとに、各塩基でのエラープロファイルを作成、それを基準に体細胞モザイクの有無を検討、同解析法による NLRP3 体細胞モザイクの診断の可能性を検討した。

II-3. CAPS 様の症状を来す非典型例における NLRP3 遺伝子の体細胞モザイク

CAPS 非典型症例(軽症型 Muckle-Wells 症候群)について、臨床所見、NLRP3 遺伝子解析を行った。

III. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析

NLRP3 体細胞モザイク CINCA/NOMID 患者2名より iPS 細胞株を樹立、単球・マクロファージ分化系へ分化させ、患者由来 iPS 細胞における表現型の解析をおこなった。患者由来 NLRP3 変異陽性及び陰性細胞より分化させたマクロファージを用い、サイトカイン産生能及び発現解析等の網羅的解析を行った。

(倫理面への配慮)

なお、全ての研究はヒトゲノム指針、臨床研究指針、ヒト ES 細胞指針に則り、各施設の倫理委員会の承認を得て行った。

C : 研究結果

I. CAPS における臨床像の解析

I-1. CINCA/NOMID 症候群における動脈硬化に関する研究

慢性炎症は動脈硬化のリスク因子のひとつとされ、全身性エリテマトーデスの症例では心筋梗塞のリスクが健常人の50倍高く、関節リウマチや家族性地中海熱でも同様にリスクが高いことが知られる。乳児期早期より難治性の慢性炎症がみられる CINCA 症候群においても、動脈硬化のリスクがきわめて高い可能性があるが、動脈硬化の有無・程度について検討した報告は過去にない。今回、3例(症例1:5才男児、症例2:7才

女児、症例3:15才男児)の CINCA 症候群を対象として超音波検査による評価を行った。その結果を以下に示す。IMT、stiffness parameter β 、baPWV は3例中3例で、ABI は2例で異常値であり、しかも年齢とともに増悪する傾向がみられた。

[症例1, 2, 3 (小児基準値)]

1) IMT: 0.47, 0.50, 0.57 (0.40) mm

2) stiffness parameter β :
4.83, 5.72, 7.60 (3.5-4.0)

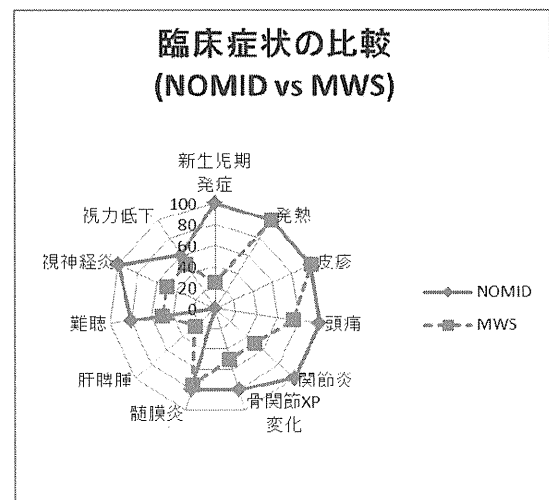
3) baPWV: 1060, 971, 1576 (919-952) cm/s

4) ABI: 1.15, 0.93, 0.95 (1.00 以上)

I-2. クリオピリン関連周期性症候群における臨床症状の検討

1. トシリズマブ投与による臨床症状の変化として、8mg/kg の2週間毎に点滴投与により、速やかな発熱と関節炎の改善と CRP や赤血球沈降速度の正常化を認めた。一方、蕁麻疹様皮疹と反復する頭痛の改善が見られなかった。一方、IL-1 阻害薬である Anakinra 2mg/kg の連日皮下投与では、発熱、皮疹ならびに関節炎の改善とともに頭痛の顕著な改善を認めた。

2. トシリズマブならびに Anakinra の投与前後での炎症性サイトカインを血清と髄液で測定を行った(表)。トシリズマブ投与前後では血清中 IL-6、IL-1 β に変化は認めず、Anakinra 投与により血清 IL-6 の低下を認めている。また髄液中の IL-6 は血清中に比べて高値を示していることが明らかとなった。さらにトシリズマブは髄液中で検出されず、髄液移行が認められないことが明らかとなった。Anakinra の投与により髄液中の IL-6 の低下を認めた。



II. CAPS における NLRP3 体細胞モザイクの検討

II-1. NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群/NOMID における NLRP3 体細胞モザイクの頻度

26 症例中 18 症例 (69.2%) に NLRP3 モザイクを同定した。モザイク頻度は 4.2%~35.8% (平均 12.1 \pm 7.9%) であった。7 変異が新規変異 (G307S、K355N、M406V、T433I、F566L、E567K、K568N) で、6 変異が既報告例 (L254F、D303H、G307V、A439P、Y570C、

G755R)であった。健常 CINCA 患者家族 19 症例で同様の検討をおこなったが体細胞モザイクは全例で同定されず、NLRP3 体細胞モザイクの疾患関与は有為と考えられた ($P < 0.0001$)。さらに各モザイク同定変異の病的機能を明らかにすべく ASC 依存性 NF- κ B 活性化能、THP-1 細胞における細胞死誘導能を検討し、いずれのモザイク同定変異でも疾患関連性が確認された。またモザイク症例での新規同定変異ではヘテロでの既報告変異より強い疾患関連性を有していることが示された。

モザイク患者の臨床症状検討では、皮疹、発熱、骨過形成、関節炎に概して典型的な症状を有していたが、精神発達遅滞の発症頻度は低く神経症状の軽症傾向がみとめられた。また今回のコホート内での体細胞モザイク症例と“真の NLRP3 変異陰性” CINCA 症候群症例との比較でも、精神発達遅滞の合併率が低値であった。各組織でのモザイク率の検討を本邦 4 症例にて検討したが、いずれも同程度のモザイク率であり、発生初期の段階での変異発症が示唆された。

II-2. 次世代シーケンサを用いた NLRP3 体細胞モザイク迅速診断

本邦ですでに確認された NLRP3 体細胞モザイク 4 症例のゲノム DNA を用いて全 NLRP3 遺伝子を最低 500 回ずつ解析したところ、既知の体細胞モザイクが同定された。正常人 50 人でのエラー分布を検討したところ、両方向から読むことによりエラーと真のモザイクを判別することができ、CINCA 症候群の大半をしめるミスセンス変異であれば診断可能であることが分かった。

II-3. CAPS 様の症状を来す非典型例における NLRP3 遺伝子の体細胞モザイク

生後 2 日目より全身に慢性蕁麻疹、炎症反応持続陽性、髄膜炎なし。眼科的異常なし、難聴なし。3 歳時膝関節炎を認め、若年性特発性関節炎と診断した。

ゲノム DNA のダイレクトシーケンスでは、NLRP3 遺伝子に異常は認めず、NLRP3 変異単球が LPS 依存性に細胞死に陥ることを用いて、変異陽性細胞を濃縮して遺伝子解析したところ、ミスセンス変異 (K355T) による体細胞モザイクと診断した。したがって、本症例は NLRP3 体細胞モザイクの MWS (軽症型) であり、CINCA/NOMID だけでなく他の CAPS にも NLRP3 体細胞モザイクは存在し、今後診断上重要な検討課題であることがわかった。

III. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析

NLRP3 遺伝子変異の体細胞モザイクで発症した CINCA 症候群患者 2 例から、同意を得て皮膚を採取した。皮膚より線維芽細胞を増殖させ、これにレトロウイルスベクターを用いて 4 因子 (*c-Myc*, *Klf4*, *Oct3/4*, *Sox2*) を導入し、複数の iPS 細胞クローンを樹立した。患者が体細胞モザイクのため、iPS 細胞クローンとして、NLRP3 変異を持つものと持たないものの双方が得られ

た。

これを OP9 フィーダー上で血球細胞へと分化させたところ、サイトカイン産生能、貪食能などを持つ、機能的マクロファージに分化した。

NLRP3 変異を持つクローンでは、すべて IL-1 β の過剰産生が認められた一方で、変異なしクローンでは IL-1 β 産生は正常であった。マイクロアレイによる発現解析では、両者は極めて類似した発現プロファイルを示していた。

D: 考察

I. CAPS における臨床像の解析

CINCA/NOMID 症候群 3 例における動脈硬化の指標は 5 才というきわめて若年から異常値であり、しかも年齢とともに増悪する傾向がみられた。乳児期早期からの慢性炎症のため、きわめて若年から動脈硬化を発症するものと考えられた。

今後抗 IL-1 療法の導入、普及とともに生命予後が改善されるに従って、動脈硬化も CINCA/NOMID の予後因子として重要になると考えられ、対象を増やし経時的な観察が必要と考えられた (I-1)。

MWS と NOMID での臨床症状の比較では NOMID が MWS に比してより早期の発症で、かつ視力と聴力といった神経症状と骨関節症状を認める傾向にあったことは、NOMID が MWS よりも重症例であることを示唆したが、明確に両者を区別することはできないため、CAPS を用いることの方が診断をより簡潔に行い得ると思われた。CAPS の治療として、ステロイド薬や各種の免疫抑制薬は無効であり、IL-1 β をターゲットとした Anakinra などの有効性が報告されている。一方、CAPS 症例において血清 IL-6 が高値を示し CRP や発熱など炎症病態への IL-6 の関連が考えられている。本研究では CAPS 症例に対して炎症病態における炎症性サイトカインとして IL-6 と IL-1 β を標的とした治療を行い、その臨床症状の改善と炎症性サイトカインプロファイルについて検討を行った。Anakinra の投与により血清ならびに髄液中の IL-6 も改善を認めたことは、CAPS の炎症病態において IL-1 β は中心的な炎症性サイトカインであることが考えられた。(I-2)

II. CAPS における NLRP3 体細胞モザイクの検討

今回の解析結果では約 7 割の NLRP3 変異陰性 CINCA 患者で NLRP3 体細胞モザイクを認め、CINCA 症候群全体の 28% が NLRP3 体細胞モザイクで発症していると考えられた。健常患者家族では NLRP3 体細胞モザイクは同定されず、同定された変異のいずれにおいても疾患関連性が確認された。NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の主要病因の一つであることが確認された。今回の研究でモザイク変異が同定されなかった“真の NLRP3 変異陰性” CINCA 症候群症例については今後の検討を有する。NLRP3 以外の遺伝子変異の可能性に加え、NLRP3 に関連する可能性として、エクソン 3, 4, 6 以外の他エクソン、プロモーター領域を含めた非翻訳領域での変異、5%未満のモザイク、ま

た今回検討していない細胞種でのモザイクの可能性がある。

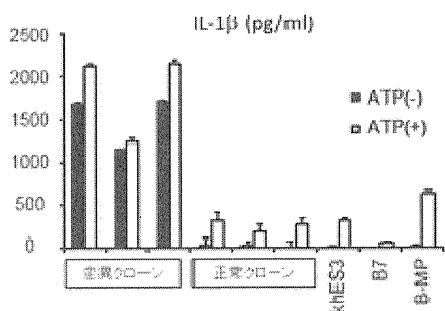
臨床的には精神発達遅滞の合併率が低値であったが、他の臨床症状はヘテロ変異と差異を認めなかった。20-30%の細胞が変異を持つだけで、なぜヘテロ変異で100%の細胞が変異を持つ状態と同様の炎症状態が惹起されるのか、病態を考える上で重要な検討課題と考えた(II-1)。

次世代シーケンサーを用いた体細胞モザイクの診断は癌の領域で検討されている。CINCA 症候群では5%未満の体細胞モザイクも報告され、エラーと体細胞モザイクを如何に評価するかが問題であった。今回正常50人の遺伝子解析結果を参考にその遺伝子解析にともなうエラー特性を算出し、診断可能か検討し、有望な結果をえた。今後何%の体細胞モザイクまで検出可能か、また実際に未知の検体で検出可能か検討していく必要がある(II-2)。

これまで体細胞モザイクは *de novo* 変異の多い CINCA/NOMID を中心に解析されてきたが、本研究で明らかになった NLRP3 体細胞モザイクによる MWS の存在は、非典型例もしくは MWS、FCAS 症例の中に NLRP3 体細胞モザイク症例が存在する事を示唆した。今後 CINCA/NOMID で行った研究の対象を広げていく必要性を感じた。(II-3)

III. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析

疾患 iPS 細胞を用いた病態解析は、まだ始まったばかりの分野であり、その成果の解釈には慎重な評価が必要である。今回の研究では、患者 iPS 細胞の樹立、マクロファージへの分化、サイトカイン産生異常の検出と病態の再現が確認された。H23 年度以降は NLRP3 特異的阻害薬や、病態の解析など、さらに詳細な検討を行う予定である。(III)



変異iPSC由来マクロファージによる IL-1β過剰産生

E : 結論

本研究班によって、CAPS の遺伝的背景、臨床症状、予後リスク因子などを明らかにすることができた。今後、疾患 iPS 細胞などの細胞工学的手法を用いて新たな治療薬探索や病態解明を進めたい。

F : 研究発表

1. 論文発表

- Kato I., Umeda K., Awaya T., Yui Y., Niwa A., Fujino H., Matsubara H., Watanabe K., Heike T., Adachi N., Endo H., Mizukami T., Nunoi H., Nakahata T., Adachi S.: Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia by Rituximab. *Pediatr. Blood Cancer*. 54: 329-331, 2010.
- Sakai H., Ito S., Nishikomori R., Takaoka Y., Kawai T., Saito M., Okafuji I., Yasumi T., Heike T., Nakahata T.: A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology (Oxford)*. 49: 194-196, 2010.
- Kubota M., Adachi S., Usami I., Okada M., Kitou T., Shiota M., Taniguchi Y., Tanizawa A., Nanbu M., Hamahata K., Fujino H., Matsubara K., Wakazono Y., Nakahata T.: Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int. J. Hematol*. 91:252-257,2010.
- Mizushima Y., Taki T., Shimada A., Yui Y., Hiraumi Y., Matsubara H., Watanabe M., Watanabe K., Kamitsuji Y., Hayashi Y., Tsukimoto I., Kobayashi R., Horibe K., Tawa A., Nakahata T., Adachi S.: Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int. J. Hematol*. 91:831-837, 2010.
- Watanabe K., Chin K., Takahashi K., Murata M., Doi H., Handa T., Oga T., Tsuboi T., Ikeda T., Nakahata T., Sakata R., Mishima : Avoidance of reintubation by using sedation during noninvasive positive pressure ventilation in a 3-month-old infant with postoperative respiratory failure. *Internal Med*. 49(12):1159-1162, 2010.
- Mizuno Y., Chang H., Umeda K., Niwa A., Iwasa T., Awaya T., Fukada S., Hiroshi Yamamoto H., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T.: Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells. *FASEB J*. 24:2245-2253, 2010.
- Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., Yasumi T., Heike T., Mukaida K., Fujii T., Nakahata T.: Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: ooes reverse causation matter? . *Pediatr. Allergy Immunol*. 21:60-66, 2010.
- Mukaida K., Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., Yasumi T., Heike T., Fujii T., Nakahata T.:The effect of past food avoidance due to allergic symptoms on the growth of children at school age. *Allergology International* 59:369-374, 2010.
- Kuroda Y., Kitada M., Wakao S., Nishikawa K., Tanimura Y., Makinoshima H., Goda M., Akashi H., Inutsuka A., Niwa A., Nabeshima Y., Nakahata T., Nabeshima Y., Fujiyoshi Y., Dezawa M.: Muse cells – unique multipotent cells in human mesenchymal cell populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107:8639-8643, 2010.

- Matsuda K., Taira C., Sakashita K., Saito S., Yanagisawa MT., Yanagisawa R., Yozo Nakazawa Y., Shiohara M., Fukushima K., Oda M., Honda T., Nakahata T., Koike K.: Long-term survival after non-intensive chemotherapy in some juvenile myelomonocytic leukemia patients with *CBL* mutations, and the possible presence of normal individuals with the mutations. *Blood* 115:5429-5431, 2010.
- Matsuse D., Kitada M., Kohama M., Nishikawa K., Makinoshima H., Wakao S., Fujiyoshi Y., Heike T., Nakahata T., Akutsu H., Umezawa A., Harigae H., Kita J., Dezawa M.: Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 69:973-985, 2010.
- Kumada T., Yamanaka Y., Kitano A., Shibata M., Awaya T., Kato T., Okawa K., Abe T., Oshima N., Nakahata T., Heike T.: Ttyh1, a Ca²⁺-binding protein localized to the endoplasmic reticulum, is required for early embryonic development. *Develop. Dynam.* 239:2233-2245, 2010.
- Kaichi S., Hasegawa K., Takaya T., Yokoo N., Mima T., Kawamura T., Morimoto T., Baba S., Doi H., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T.: Cell line-dependent differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in mice. *Cardiovascular Res.* 88(2): 314-323, 2010. doi:10.1093/cvr/cvq189.
- Iwasa T., Baba S., Doi H., Kaichi S., Yokoo N., Mima T., Kanatsu-Shinohara M., Shinohara T., Nakahata T., Heike T.: Neonatal mouse testis-derived multipotent germline stem cells improve the cardiac function of acute ischemic heart mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 400:27-33, 2010. (2010), doi:10.1016/j.bbrc.2010.07.131.
- Kambe N, Satoh T, Tanizaki H, Fujisawa A, Saito MK, Nishikomori R : Enhanced NF- κ B activation with an inflammasome activator correlates with activity of autoinflammatory disease associated with NLRP3 mutations outside of exon 3: comment on the article by J ru et al. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3123-3124)
- Mizuno Y, Chang H, Umeda K, Niwa A, Iwasa T, Awaya T, Fukuda S, Yamamoto H, Yamanaka S, Nakahata T, Heike T: Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells. *FASEB J.* 2010 : 24(2245-2253)
- Kaichi S, Hasegawa K, Takaya T, Yokoo N, Mima T, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Baba S, Doi H, Yamanaka S, Nakahata T, Heike T : Cell line-dependent differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in mice. *Cardiovasc Res.* 2010 : 88(314-323)
- 中畑龍俊 : 増血因子と臨床応用. *臨床検査* 54(6) : 623-629, 2010.
- 中畑龍俊 : iPS 細胞と遺伝性疾患 (特集 臨床遺伝学の進歩と日常診療. 遺伝性疾患の新しい治療と今後期待される治療研究) *日本医師会雑誌* 139(3) : 632-634, 2010.
- Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Akseptijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Ar stegui JI, Yag ie J, Merino R, Iba ez 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.* 2011: 63(3625-3632)
- Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, Izawa K, Sakai H, Abe J, Tanaka N, Kawai T, Oshima K, Saito M, Nishikomori R, Ohara O, Ishii E, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T : Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood.* 2011 : 118(1225-1230)
- Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T : Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011 : 158(155-159)
- Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, Heike T, Nakahata T: A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology.* 2011 : 49(194-196)
- Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T : Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011:31(968-976)
- Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito MK : A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS One.* 2011: 6(e22261)
- Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, Yoshida S, Hosokai R, Kanegane H, Yamamoto T, Umezu H, Nishikomori R, Heike T, Uchiyama M, Imai C : Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol.* 2011 : 31(802-810)
- Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Adachi S, Suemori H, Nakahata T, Heike T : Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *J Cell Physiol.* 2011 : 226(1283-1291)
- Hoshina T, Hara T 他 7 名. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 31:309-14, 2011.
- Ishimura M, Hara T 他 13 名. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 31:968-76, 2011.

- Eljaafari FM, Hara T 他 4 名. Potent induction of IFN-g production from cord blood NK cells by the stimulation with single-stranded RNA. *J Clin Immunol.*31:728-35, 2011.
 - Saito M, Hara T 他 11 名. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med.*208:235-49, 2011
 - Nakagawa N, Hara T 他 22 名. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 128:223-225, 2011.
 - Hoshina T, Hara T 他 7 名. Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol.*31:309-14, 2011.
 - 2) Ishimura M, Hara T 他 13 名. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 31:968-76, 2011.
 - 3) Eljaafari FM, Hara T 他 4 名. Potent induction of IFN-g production from cord blood NK cells by the stimulation with single-stranded RNA. *J Clin Immunol.*31:728-35, 2011.
 - 4) Saito M, Hara T 他 11 名. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med.*208:235-49, 2011
 - Nakagawa N, Hara T 他 22 名. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 128:223-225, 2011.
 - Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J : Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol.* 2011 (in press)
 - Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T : The CD40-CD40L axis and IFN- γ play critical roles in Langhans giant cell formation. *Int Immunol.* 2011 (in press)
 - Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, Heike T, Nunoi H : Successful Treatment with Infliximab for Inflammatory Colitis in a Patient with X-linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2011 (in press)
2. 学会発表
- 中畑龍俊 : 特別講演 : iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 47 回日本小児神経学会近畿地方会 2010 年 2 月 13 日 ピアザ淡海 大津市
 - 中畑龍俊 : 特別講演 : 疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 12 回外科分子細胞治療研究会 2010 年 4 月 8 日 名古屋国際会議場 名古屋市
 - 中畑龍俊 : iPS 細胞を用いた今後の医療. *Cell Biology Summer Meeting(CBSM) 2010* (細胞生物学から再生を考える) 2010 年 7 月 3-4 日 (3 日) 箱根湯本温泉 南風荘 (神奈川県足柄下郡)
 - 中畑龍俊 : 教育講演 : 小児における再生医療の展望. 第 113 回日本小児科学会学術集会 2010 年 4 月 23-25 日 (23 日) 盛岡市民文化ホール
 - 中畑龍俊 : 教育講演 : Various clinical applications of human induced pluripotent stem cells(iPS cells). 第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会 2010 年 7 月 1-3 日 (3 日) 栃木県総合文化センター (宇都宮市)
 - 中畑龍俊 : 教育講演 : iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 24 回日本手術看護学会年次大会 2010 年 9 月 17 日-18 日 (17 日) 国立京都国際会館
 - 中畑龍俊 : 教育講演 : iPS 細胞の臨床展開. 第 31 回日本臨床薬理学会年会 2010 年 12 月 1-3 日 (1 日) 国立京都国際会館 (京都大学医学部附属病院薬剤部)
 - 中畑龍俊, 伊藤守 : 再生医療の基礎研究に有用なヒト化動物. 第 57 回日本実験動物学会総会 シンポジウム 3 (テーマ : 再生医療の幕を開く動物実験) 5 月 12-14 日 (14 日) 京都テルサ
 - Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Heike T, Nakahata T, Takihara Y, Kobayashi M: A novel Mutation K673R in STAT1 impaired the STAT1 signal transduction in a dominant- Negative manner identified in a Japanese boy with MSMD. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December4-7, 2010, Orland, Florida (ポスター)
 - 丹羽明、齋藤潤、加藤格、大嶋宏一、百瀬大、高橋和利、末盛博文、中辻憲夫、山中伸弥、平家俊男、中畑龍俊 : ヒト ES/iPS 細胞からの試験管内造血系を用いた分化過程の解析. 第 9 回日本再生医療学会総会 2010 年 3 月 18-19 日 (19 日) 広島国際会議場 広島市
 - 中畑龍俊 : 疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 47 回日本臨床分子医学会学術集会 2010 年 4 月 10-11 日 (11 日) 東京国際フォーラム 東京都

- 中畑龍俊 : Derivation of Engraftable Myogenic Precursors from Murine ES/iPS cells and Generation of Disease-specific iPS cells from Patients with Duchenne Muscular dystrophy(DMD) and Other Diseases. 51st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology(第 51 回日本神経学会総会) Symposium 7(The Forefront of Regenerative Medicine Research) 2010 年 5 月 20-22 日 (22 日) 東京国際フォーラム
- 中畑龍俊 : iPS 細胞と疾患モデル細胞. (ミニシンポジウム 1: 血液免疫関連疾患と iPS 細胞) 第 31 回日本炎症・再生医学会 2010 年 8 月 5-6 日 (5 日) 京王プラザホテル (東京)
- 西小森隆太、田中尚子、井澤和司、酒井秀政、村田祐樹、横山宏司、阿部純也、田中孝之、斎藤潤、河合朋樹、八角高裕、中畑龍俊、平家俊男 : 抗 IL-1 療法 (ワークショップ 2 : サイトカインを標的とした病態制御の可能性) 第 31 回日本炎症・再生医学会 2010 年 8 月 5-6 日 (5 日) 京王プラザホテル (東京)
- 丹羽明、斎藤潤、加藤格、大嶋宏一、末盛博文、平家俊男、中畑龍俊 : ヒト ES/iPS 細胞からの *in vitro* 二次元無血清造血誘導における、分化過程の経時的解析 (ポスター) 第 31 回日本炎症・再生医学会 2010 年 8 月 5-6 日 京王プラザホテル (東京)
- Tatsuya Morishima, Ken-Ichiro Watanabe, Akira Niwa, Hisanori Fujino, Souichi Adachi, Tatsutoshi Nakahata: Neutrophil differentiation from human induced pluripotent stem(iPS) cells for disease investigation. (口演) 第 72 回日本血液学会学術集会 2010 年 9 月 24-26 日 パシフィコ横浜
- Akira Niwa, Toshio Heike, Katsutsugu Umeda, Koichi Ohima, Itaru Kato, Hirofumi Suemori, Megumu Saito, Tatsutoshi Nakahata: Tracing the developmental route from human ESC/iPSCs to blood via mesoderm in Serum-free 2D culture. (口演) 第 72 回日本血液学会学術集会 2010 年 9 月 24-26 日 パシフィコ横浜
- Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidemasa Sakai, Ryuta Nishikomori, Yoko Mizoguchi, Shin'ichiro Yasunaga, Motoaki Ohtsubo, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, Yoshihiro Takihara, Masao Kobayashi: Identification of novel mutation in STAT1 and molecular pathogenesis of MSMD. (口演) 第 72 回日本血液学会学術集会 2010 年 9 月 24-26 日 パシフィコ横浜
- K. Izawa, A. Hijikata, R. Nishikomori, O. Ohara, J. Abe, N. Tanak, 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
- 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
- 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
- 田中尚子、井澤和司、斎藤潤、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
- 田中尚子、井澤和司、西小森隆太、神戸直智、河合朋樹、酒井秀政、八角高裕、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 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 18 日~20 日, 神戸
- T. Imagawa, R. Nishikomori, H. Takada, N. Patel, R. Preiss, T. Heike, T. Hara, S. Yokota. Safety and efficacy of canakinumab for 19 Japanese patients with cryopyrin associated periodic fever syndrome (CAPS). EULAR 2011 Congress in London, UK. 2011 年 5 月 25~29 日、ロンドン、イギリス
- 原拓磨、野澤智、百村芽依、木澤敏毅、宮前多佳子、今川智之、西小森隆太、大石勉、森雅亮、横田俊平 : 当院における Cryopyrin Associated Periodic Syndrome (CAPS) 9 例の臨床像 ; 第 20 回日本小児リウマチ学会 2011 年 2 月 11 日~13 日, 那覇
- 原拓磨、野澤智、百村芽依、木澤敏毅、宮前多佳子、今川智之、西小森隆太、大石勉、森雅亮、横田俊平 : 当院における Cryopyrin

Associated Periodic Syndrome(CAPS)9 例の臨床像；第 20 回日本小児リウマチ学会 2011 年 2 月 11 日～13 日，那覇.

- T. Imagawa, R. Nishikomori, H. Takada, N. Patel, R. Preiss, T. Heike, T. Hara, S. Yokota. Safety and efficacy of canakinumab for 19 Japanese patients with cryopyrin associated periodic fever syndrome (CAPS). EULAR 2011 Congress in London, UK. 2011 年 5 月 25～29 日、ロンドン、イギリス

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発明の名称：インフラマソームの活性を抑える薬剤をスクリーニングする方法

発明者：Tatsutoshi Nakahata

Megumu Saito

Takayuki Tanaka

特許出願人：京都大学

米国仮出願日：2010 年 11 月 18 日

米国仮出願番号：61/415, 102

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

II. 研究組織

平成 22 年度～23 年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「Cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)に対する細胞分子生物学的
手法を用いた診療基盤技術の開発」 研究班

研 究 組 織

	氏 名	所 属
研究代表者	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所
分担研究者	原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	横田 俊平	横浜市立大学大学院発生成育小児医療学
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
	河合 利尚	国立成育医療センター
	西小森 隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学
	斎藤 潤	京都大学 iPS 細胞研究所

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
土居岳彦 大賀正一 原 寿郎	14. 免疫疾患 慢性活動性EBウイルス感染症	五十嵐 隆	総合小児科診療のための小児科学レビュー2010	総合医学社	日本	2010	184-90
原 寿郎	小児のHIV感染症	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針～私はこう治療している～2011年度版	医学書院	日本	2011	1195-6
原 寿郎	9.症候と鑑別診断 1.発熱	佐地 勉 竹内義博 原 寿郎	ナーズの小児科学 改定5版	中外医学社	日本	2011	133-136
原 寿郎	6.免疫、アレルギー性疾患 A.免疫不全	佐地 勉 竹内義博 原 寿郎	ナーズの小児科学 改定5版	中外医学社	日本	2011	299-305
斎藤潤、 西小森隆 太	免疫疾患	内山 聖、 原 寿郎、 高橋孝雄	EBM小児疾患の治療	中外医学社	日本	2011	374-380
水野由美 原 寿郎	Q99 髄膜炎について、教えてください	五十嵐 隆	ナーシングケアQ&A ～これだけは知っておきたい小児ケアQ&A～第2版（改訂版）	総合医学社	日本		印刷中
原 寿郎	原発性免疫不全症候群	永井良三 大田 健	今日の治療と看護（改訂第3版）	南江堂	日本		印刷中
原 寿郎	リウマチ熱	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針～私はこう治療している～2012年度版	医学書院	日本		印刷中
原 寿郎	多発性硬化症(MS)	大関 武彦 古川 漸 横田俊一郎	今日の小児治療指針 第15版	医学書院	日本		印刷中
原 寿郎	免疫不全、無 γ グロブリン血症、重症複合免疫不全症、母子免疫、新生児溶血症		岩波生物学辞典第5版	岩波書店	日本		印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakai H, Ito S, <u>Nishikomori R</u> , Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, <u>Heike T</u> , <u>Nakahata T</u> .	A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene.	Rheumatology (Oxford).	49	194-196	2010
Mukaida K, Kusunoki T, Morimoto T, <u>Nishikomori R</u> , Yasumi T, <u>Heike</u> <u>T</u> , Fujii T, <u>Nakahata T</u>	The effect of past food avoidance due to allergic symptoms on the growth of children at school age.	Allergology International.	59	369-374	2010
Kusunoki T., Morimoto T., <u>Nishikomori R</u> , Yasumi T., <u>Heike</u> <u>T</u> ., Mukaida K., Fujii T., <u>Nakahata T</u> .	Breastfeeding and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren: Does reverse causation matter?	Pediatr Allergy Immunol,	21	60-66	2010
Mizuno Y, Chang H, Umeda K, Niwa A, Iwasa T, Awaya T, Fukuda S, Yamamoto H, Yamanaka S, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike</u> <u>T</u>	Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells.	FASEB J.	24	2245-2253	2010
Kaichi S, Hasegawa K, Takaya T, Yokoo N, Mima T, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Baba S, Doi H, Yamanaka S, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike</u> <u>T</u>	Cell line-dependent differentiation of induced pluripotent stem cells into cardiomyocytes in mice.	Cardiovasc Res.	88	314-323	2010
Kato I, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Watanabe KI, <u>Heike T</u> , Adachi N, Endo F, Mizukami T, Nunoi H, <u>Nakahata</u> <u>T</u> , Adachi S.	Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion- induced immune-mediated pancytopenia with rituximab.	Pediatr Blood Cancer	54	329-331	2010