

201128055B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本人特有の病態を呈する高IgD症候群に向けた
新規診療基盤の確立（H22－難治－一般－094）

平成22－23年度 総合研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成24（2012）年 4月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

日本人特有の病態を呈する高IgD症候群に向けた
新規診療基盤の確立（H22－難治－一般－094）

平成22－23年度 総合研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成24（2012）年 4月

目次

I. 総合研究報告

日本人特有の病態を呈する高IgD症候群に向けた新規診療基盤の確立に関する研究 1

平家 俊男

(資料) 高IgD症候群の確定診断のための二次調査用紙 13

(資料) 「アナキンラによる高IgD症候群の治療」臨床研究倫理申請書 15

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 29

III. 研究成果の刊行物・別冊 37

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

日本人特有の病態を呈する高 IgD 症候群に向けた新規診療基盤の確立
に関する研究

研究代表者：平家 俊男
(京都大学医学研究科発達小児科学教授)

研究要旨

高 IgD 症候群はメバロン酸キナーゼ (MK) をコードする MVK 遺伝子の機能喪失型変異により発症する自己炎症性疾患の 1 つである。その臨床症状は、炎症症状としての発熱、関節炎に留まるものから、精神発達遅延、小脳失調、発育不全、白内障等の重度障害を来すものまで存在する。世界で 100 例以上が報告されているのに対し、日本では 2008 年末時点で 2 症例が報告されているのみであった。本研究に先立つ H 21 年度の実態調査において、日本において確定診断例 9 例、疑診例 7 例の症例集積を見たが、H 22 年度の本研究においては、この 16 例について個別二次調査を行うとともに、我々が開発した MK 活性測定、尿中メバロン酸測定により、診断の確定を行ったところ、真の高 IgD 症候群の症例は、6 例に留まる事を見い出した。H 23 年度において、この確定診断例について詳細な診療情報を収集し整理し、日本の高 IgD 症候群症例について、欧米症例と比較検討を行った。

その中で、今回確認した高 IgD 症候群の内、最重症例について、京都大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、アナキンラの投与を行っている。投与から短期間しか経過していないが、臨床所見、検査所見の改善を認めている。

高 IgD 症候群は、自己炎症性疾患としての病態とともに、メバロン酸キナーゼ活性低下という代謝病としての病態を併せ持つ。確定診断例 5 例から保護者の同意を頂いた上、高 IgD 症候群 iPS 細胞を作成した。現在その解析に着手しており、今後の病態解明・治療基盤開発を展開する。

本疾患に対して高 IgD 症候群という疾患名が冠されているが、高 IgD 値を認めない症例も存在し、病態を忠実に反映するものではない。そのため、他疾患と暫定的な診断が下されている可能性を勘案し、同様に乳児期から周期性発熱を呈する疾患として PFAPA において、MVK 酵素活性測定、MVK 遺伝子変異を検討したが、異常は見い出せなかった。今後の正確な疾患把握のためにも、高 IgD 症候群ではなく、mevalonate kinase-associated periodic fever syndrome (MAPS) の疾患名を提唱する。

研究分担者

中畑 龍俊

京都大学 iPS 細胞研究所：教授

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

小原 収

かずさ DNA 研究所：副所長

重松 陽介

福井大学医学部看護学科健康科学：教授

横田 俊平

横浜市立大学医学研究科小児科学：教授

荒川 浩一

群馬大学大学院小児科学：教授

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

A. 研究目的

高 IgD 症候群は遷延する炎症性疾患で、発熱、関節炎に留まるものから、発育不全、精神発達遅延等の重度の障害に至るものまで、多様性を持つ疾患である。加えてメバロン酸キナーゼ (MK) 機能喪失という代謝性疾患の性格も併せ持つ。

日本における高 IgD 症候群診断の問題点として、1) 血清 IgD 値が高値ではない症例が多い、2) 特異度、感度の高い尿中メバロン酸測定体制が整っていない、3) 診断確定に必須の酵素活性測定を海外の施設に依存している、がある。我々は独自に尿中メバロン酸測定体制の整備、酵素活性測定体制の整備を行うと

ともに、日本における周期熱症例を全国より集積、遺伝子解析を中心に疾患研究を行ってきた実績を踏まえて、診断の再検討を行ってきた。一次アンケート、さらに二次アンケートと尿中メバロン酸測定・酵素活性測定を組み合わせ、確固とした日本の高 IgD 症候群の把握が必要とされる。さらに、確定診断例における臨床所見の経時的把握とともに欧米症例との比較検討が、日本における高 IgD 症候群の実態把握に必須である。また、乳児期より周期性発熱を呈し、PFAPA と診断されている症例等について、高 IgD 症候群の可能性について検討することも、高 IgD 症候群の正確な診断を行うにおいて、必須の事項である。

また治療展開においても、抗サイトカイン生物製剤に加えて、コレステロール代謝に関与する薬剤の有効性も示唆されているが、裏づける分子生物学的知見も不足している。患者数も少なく、新規治療の開発から取り残されてしまっている実情がある。そのため、我々の把握している高 IgD 症候群の最重症例に対して、最も治療効果が期待できるアナキンラの投与について、臨床研究としての取り組みを試みた。

さらに、高 IgD 症候群に対する多臓器にわたる包括的病態解析とともに、標準的治療基盤の開発が待たれる。一方、日本における患者数は、6 例に留まる。そのため、なるべく多くの患者さんから同意を頂き、疾患 iPS 細胞を作製し、普遍的な観点から、高 IgD 症候群に対する病態解析、治療基盤開発を検討した。

これらの知見を統合し、日本における

高 IgD 症候群に対する確固とした包括的診療基盤を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本研究において以下の研究を予定した。1) 本邦における高 IgD 症候群の実態を調査する、2) 尿中メバロン酸測定・メバロン酸キナーゼ (MK) 活性測定の系を確立することにより確実且つ迅速な診断体制を整える、3) 日本での同疾患の臨床的な特徴、プロフィールを提供する、4) 周期性発熱を呈する PFAPA 等の近縁疾患において、高 IgD 症候群の漏れ込みの有無について検討する、5) 高 IgD 症候群特異的 iPS 細胞を作成し、そこから血球系細胞への分化誘導を行い、炎症の発生病機構を解明する、6) iPS 細胞由来血球細胞を我々が開発したヒト細胞機能が評価できる免疫不全マウス NOG に移植し、疾患モデルを作成する、7) 上記を用いて治療基盤開発に繋げる。

(倫理面への配慮)

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究である。この2点に対して、我々は、疾患特異的 iPS 細胞研究を行うにあたり、京都大学医学部医の倫理委員会に、ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」およびヒト遺伝子解析申請書として「ヒト

疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の2申請を行った。その後、京都大学医学部医の倫理委員会での審査を頂き、平成20年6月4日付けで、実施に関して承認を頂いた。今後の研究においては、その内容を忠実に順守して行う。

また、臨床研究「アナキンラによる高 IgD 症候群の治療」の申請に関しては、京都大学医学部医の倫理委員会での審査を頂き、平成23年12月19日付けで、実施に関して承認を頂いた。

C. 研究成果

この研究に先立つ研究として平成21年度に行った一次調査において、高 IgD 症候群の日本における10年間の患者数を把握するために、小児科入院施設を有する704医療機関(厚生労働省の全国の病院・診療所データから検索)に対し、アンケート調査を行った。その結果、確定診断例9例、疑診例7例と集計された。我々の従来からの研究により、日本における高 IgD 症候群の臨床症状、検査所見は、欧米において報告されているものと特徴を異とする感触を得ているため、平成22年度の調査研究として、この16例について、診断に至った経緯、臨床症状について、詳細なアンケート調査、聞き取り調査を進めるとともに、2)で我々が開発した確定診断法を用いて、真の高 IgD 症候群の把握を行った。その結果、真の高 IgD 症候群の症例は、6例に留まる事を見出した。

引き続き3)を達成するため、これらの確定診断例における詳細な診療情報を集積、整理し、日本における高 IgD 症

候群の診療基盤の整備を行った。その結果、当初、明らかではなかった血清 IgD 値の増加が観察された。そのため、IgD 値をもって本疾患を診断することの困難さが、あらためて明らかとなった。また、日本人と欧米人における変異の相違に由来する可能性が考えられるが、腹部症状の軽症である症例を多数認めた。さらなる検索により、日本における真の高 IgD 症候群のさらなる集積、およびそれらの病態について把握が可能となり、欧米人と特徴と異とすると思われる日本の高 IgD 症候群の臨床症状、検査所見、病態の正確な把握、それに基づく診断基準の作成、ひいては治療指針の作成が可能となる。

一方、日本における高 IgD 症候群の見落としの有無について検討するため留意する疾患として、乳児期発症の周期性発熱を呈するなどの臨床症状が類似する疾患である PFAPA が挙げられる。4) の研究計画を達成するため PFAPA 症例において尿中メバロン酸の測定（増加の確認）、MVK 活性測定（低下の確認）を行った。MVK 活性低下の重症度により、1%未満の症例はメバロン酸尿症として診断されている。高 IgD 症候群は1～10%と理解されているが、高 IgD 症候群のより軽症型として PFAPA が存在する可能性を疑った。しかし、本研究において、我々の検討した19例においては、そのような症例は確認できなかった。

また、5)、6)、7) に記した病態解明、診療基盤開発に有用な疾患特異的ヒト iPS 細胞の作成については、確定診断例6例のうち5例について、保護者より

同意書を取得して皮膚生検を行い、iPS 細胞を作成した。現在、この iPS 細胞について、iPS 細胞としての品質管理を行っており、上記の臨床研究と並行して iPS 細胞研究を進め、社会に還元できる診療基盤技術の開発を目指していく。

高 IgD 症候群の標準的治療法については、世界的にみても発症例数が多くないため、確立されたものはない。我々はこの研究の一環として、日本における最重症例1例において、ご家族の希望、同意のもと、京都大学医の倫理委員会へ抗 IL-1 製剤であるアナキンラの使用について倫理申請書を提出しており、医の倫理委員会からの承認を得た後、アナキンラの投与を行った。まだ観察期間は短い、臨床所見、検査所見の改善を認めている。その効果判定を踏まえ、医師主導治験等を検討している。

D. 考察

高 IgD 症候群は、世界で100例以上が報告されているのに対し、日本では平成20年度末で疑い2症例が報告されているのみであった。平成21年度の本研究助成による調査により、平確定診断例9例、疑診例6例の症例集積を得たが、平成22年度の二次調査およびメバロン酸キナーゼ活性測定、尿中メバロン酸測定により、真の高 IgD 症候群の症例は、6例に留まる結果を得た。

このように、日本の高 IgD 症候群診断の精度という意味では、疑問の念が払拭しきれない。本研究助成により、我々は、尿中メバロン酸測定、メバロン酸キナーゼ (MK) 活性測定の迅速、確実な系を確

立し、この成果により、初めて日本における高 IgD 症候群の診断基盤が確立されたという意味で、また、その成果を診断が苦慮されていた患者さんに還元できるという意味で、学術的・社会的意義が大きい。

一方、本研究にて把握できた真の高 IgD 症候群 6 症例から得られた知見として、1) ほとんどの症例の血清 IgD 値が、欧米人と異なり正常範囲内に留まる、2) 欧米人では高率に認められる消化器症状、関節炎、皮疹の発症頻度が低い、など、日本の高 IgD 症候群に特有な所見が存在することが上げられる。一方、診療継続に伴い、1) 血清 IgD 値は年齢とともに、上昇する傾向を認めた。畢竟、欧米人の高 IgD 症候群を出発点とした現在の疾患定義は、日本人の高 IgD 症候群を診療するには適切ではないことが危惧される。今後の患者さんフォローアップを踏まえ、より高い視点に立って世界に向けて発信できる疾患把握が可能となる。世界的視野での包括的な高 IgD 症候群の把握が可能となったという点で、国際的な意義が大きい。

一方、PFAPA と診断された 19 症例において、尿中メバロン酸の増加、MVK 活性低下を確認できる高 IgD 症候群は確認できなかった。MVK 活性低下の重症度により、1%未満の症例はメバロン酸尿症として診断されている。高 IgD 症候群は 1~10%と理解されているが、高 IgD 症候群のより軽症型として PFAPA が存在する可能性を含めて検討したが、我々の検討した 19 例においては、そのような症例は確認できなかった。現在までの検討では、

PFAPA への高 IgD 症候群の漏れ込みは少ないと考えられる。

治療基盤開発を目的として、最重症例 1 例ではあるが、アナキンラの投与により、臨床所見、検査所見の改善を認めている。今後、中期、長期にわたるフォローアップは必要であるが、治療基盤開発に期待が持たれる。

さらに、我々が把握している 6 症例の患者さんの内、5 症例の患者さんから同意を頂き、疾患特異的 iPS 細胞を作製した。今後、作成した高 IgD 症候群由来 iPS 細胞を用いることにより、より深い視野に根差した包括的研究が可能となり、学術的・国際的・社会的意義の観点から、大きな成果を生み出すことが期待される。

我々の研究の進展により、日本における高 IgD 症候群に対する診断基盤は、格段の向上をした。その意味で、患者さん、医療関係者を含む社会的波及効果は大である。今後、これらの成果を踏まえ、未だ適切な治療法開発がなされていない同疾患に対して、一層の治療基盤の整備に邁進していく。

E：結論

自己炎症性症候群は新しい疾患概念であり、その中でも特に高 IgD 症候群は多くの臨床医に行き届いていない疾患である。1) 原因であるメバロン酸キナーゼ (MK) 機能喪失の程度により臨床症状が多様性であるため疾患把握が困難である、2) 尿中メバロン酸測定が診断方法として有用であるが、構造不安定性のため、通常の有機酸分析では測定不可能である、3) 確定診断としての MK 酵素活性測定を

海外に依存している等、日本における高 IgD 症候群の診療基盤は、貧弱であった。我々は、これらの問題を克服し、我々の手で、迅速確実な、分子学的基盤に基づく診断体系を確立した。この結果、十分な医療の恩恵に授かれなかった患者さんに対して、希望の持てる扉が開かれたと確信している。

しかし、自己炎症性症候群の概念が提唱されるようになり、やっと 10 年が経過したばかりである。いわんや高 IgD 症候群は、多くの臨床医にとって、血清 IgD の高い疾患として理解されているのが現実である。しかも、我々の研究により、大多数の日本人の高 IgD 症候群の血清 IgD 値は、当初は正常範囲内に留まるが年齢とともに上昇傾向にあり、高 IgD 症候群という名称が、疾患把握に誤解を与える要因となっていることが強く示唆された。その意味で、高 IgD 症候群ではなく、メバロネートカイネース関連周期熱症候群（mevalonate kinase-associated periodic fever syndrome : MAPS）という疾患名を提唱する。このような点を含めて、我々の確立した高 IgD 症候群に対する診断体系を、対象患者さんに迅速、適切に還元するためには、我々の知見に基づく新しい疾患概念、診断基準の再確認を新規症例において行うとともに、それを、臨床医ばかりでなく、周期性発熱を呈し診断に苦慮されている患者さんに対しても、広く周知・徹底させる必要がある。その結果として、周期性発熱を呈する患者さんに対して、前方視的発想で、尿中メバロン酸測定・MK 活性測定にて確定診断が受けられる診療体制の確立が可

能となると確信している。本邦において高 IgD 症候群の患者さんの見落としがない体制を構築する必要に迫られている。幸いにも、我々の教室において、原因不明の周期性発熱疾患の遺伝子検査を、網羅的に施行していることが全国に知られており、検体集積が積極的に行える状況にある。容易にヒットするホームページの作成、学会・研究会での発表等を通して、その実現を図る。

また、治療薬として、欧米においては、スタチン製剤、抗 IL-1 製剤が使用され、重症例では骨髄移植の有効性が知られている。しかし、確定診断方法そのものが存在しなかった日本においては、治療展開の経験が乏しい。このような視点から、我々が経験している最重症例 1 例において、必要な手続きを経て、他の自己炎症疾患での治療効果が確認されているアナキンの投与を行っている。さらに、現在 CAPS（cryopyrin-associated periodic fever syndrome）に対して、新規の抗 IL-1 製剤であるカナキヌマブの使用が承認された。本剤は、既存の抗 IL-1 製剤であるアナキンに比較して、使用についていくつかの利便性を認める。今後高 IgD 症候群についても、倫理委員会の承認のもと臨床研究として、カナキヌマブの有用性について検討を行っていきたい。これらの実績を踏まえ、日本人患者さんにおけるこれらの治療薬の有効性について検討し、治療スキームの確立を図る。

一方、高 IgD 症候群に対するさらなる有効な治療法の開発、確立には、疾患病態の解明が必要である。現時点で

の病態として、高 IgD 症候群の疾患責任遺伝子であるメバロン酸キナーゼ (MK) 酵素活性欠損により、コレステロール代謝が破綻し、その結果生じる small GTPase のゲラニルゲラニル化修飾異常により IL-1 β 産生抑制機能が喪失し、IL-1 β 産生が亢進して炎症が惹起されるためと推測されている。しかし、IL-1 β 産生亢進を発症基盤とする他の自己炎症性症候群との間には、臨床所見の上でも大きな差異があり、IL-1 β 産生亢進のみにて高 IgD 症候群を捉え、治療展開を図っていくことに大きな疑問が存在する。また治療においては、スタチン製剤や抗 IL-1 β 療法等の生物製剤を含めた治療が試みられているが重症例には無効であり、最終的な治療法として造血幹細胞移植が試みられている場合もある。畢竟、高 IgD 症候群の病態本態を、コレステロール代謝に起因する IL-1 β 産生亢進のみに帰納することに、疑問が存在する。高 IgD 症候群の病態に関して、未だ不明の点が多い。

前述したように、日本人の高 IgD 症候群における臨床症状、検査所見は、欧米人のそれと特徴を異とする。その観点から、日本人の高 IgD 症候群の病態にせまる分子生物学的基盤に基づく病態解明、それに基づく治療基盤の開発が必須である。我々の研究室では、すでに、我々が診断し得た高 IgD 症候群の患者さんの内、5 症例から iPS 細胞を作成させて頂いた。現在、iPS 細胞としての品質確認中であるが、今後、臨床症状と対比しながら、その疾患基盤、および治療に向けた研究を進めていく。さらに、我々は、ヒト細胞

の生着を許容する免疫不全マウス NOG マウスを開発済みであり、ヒト細胞を移植することにより、マウス体内でヒト組織、病態を再構築することに成功している。iPS 細胞、NOG マウスを統合することにより、マウスにおいて高 IgD 症候群を再現することが可能となり、日本人特有の症状を有する高 IgD 症候群に対して、より詳細な病態解析および治療基盤開発研究を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito, MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O : Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the *MLRP3* Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. DNA Res (in press) 2012

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 24(5-15):2012

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 118(1225-1230):2011

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* 158(155–159):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* 21(641–645):2011
- Heike T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Nakahata T : Autoinflammatory diseases—a new entity of inflammation. *Inflammation and Regeneration* 31(125–136):2011
- Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito M : A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS ONE* 6(e22261):2011
- Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T : Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31(309–314):2011
- Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa N : Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* (in press Epub ahead of print):2011
- 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(3625–3632):2011
- Ozawa R, Inaba Y, Mori M, Hara R, Kikuchi M, Higuchi R, Miyamae T, Imagawa T, Fujiwara T, Saito T, Yokota S : Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. *Pediatric Blood & Cancer Mod Rheumatol* (in press Epub ahead of print):2011
- Yanagimachi M, Goto H, Miyamae T, Kadota K, Imagawa T, Mori M, Sato H, Yanagisawa R, Kaneko T, Morita S, Ishii E, Yokota : Association of IRF5 Polymorphisms with Susceptibility to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *J Clin Immunol* 31(946–951):2011
- Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Fijikawa S, Mori M : Guidance on using tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 21(563–571):2011
- Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N : Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile

- idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet* 38(287–293):2011
- Yanagimachi M, Naruto T, Hara T, Kikuchi M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Kaneko T, Morita S, Goto H, Yokota S : Influence of polymorphisms within the methotrexate pathway genes on the toxicity and efficacy of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 71(237–243):2011
- Kasai K, Mori M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S : National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr In* 53(421–425):2011
- Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K, Ayusawa M, Tsuchiya K, Yasuda K, Suzuki T, Shimoyama S, Ikeda K, Ishii Y, Arakawa H : External Validation of a Risk Score to Predict Intravenous Immunoglobulin Resistance in Patients With Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis* 30(145–147):2011
- 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* 31(968–976):2011
- Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y : 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(235–249):2011
- 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* 49(194–196):2010
- Nagai K, Yamamoto K, Fujiwara H, An J, Ochi T, Suemori K, Yasumi T, Tauchi H, Koh K, Sato M, Morimoto A, Heike T, Ishii E, Yasukawa M : Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes. *PLoS One* 5(e14173):2010
- 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 Jéru et al. *Arthritis Rheum* 62(3123–3124):2010
- Kambe N, Nakamura Y, Saito M, Nishikomori R : The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. *Allergol Int.* 59(105–113):2010
- Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Osugi Y, Sawada A, Tabuchi T, Suzuki N, Ishida Y, Imashuku S, Kato S, Hara T : Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatric Blood & Cancer* 54(299–306):2010

Takada H, Nomura A, Ishimura M, Ichiyama M, Ohga S, Hara T : NEMO mutation as a cause of familial occurrence of Behçet's disease in female patients. Clin Genet 78(575-579):2010

Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, Mizuno Y, Hijikata A, Ohara O, Takada H, Kusuhashi K, Hara T : Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 160(246-255):2010

Yokota S, Kishimoto T : Tocilizumab: molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 6(735-743):2010

Tateishi U, Imagawa T, Kanezawa N, Okabe T, Shizukuishi K, Inoue T, Yokota S : PET assessment of disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Radiol 40(1781-1788):2010

Miyamae T, Sano F, Ozawa R, Imagawa T, Inayama Y, Yokota S : Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. Pediatr Rheumatol Online 8(6):2010

中畑龍俊 : 疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子治療・個別化医療 小児科 52(1743-1749):2011

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(632-634):2010

西小森隆太, 田中尚子, 井澤和司 : CAPS 医学のあゆみ

235(1170-1174):2010

西小森隆太 :

【TLR/NLR/RLR と消化器疾患】 Inflammasome の異常はどのような疾患に関与するのか 分子消化器病 34(236-240):2010

西小森隆太, 酒井秀政, 平家俊男

【自己炎症疾患】 高 IgD 症候群の病態から炎症を考える 細胞 42(376-378):2010

西小森隆太, 八角高裕, 平家俊男

自己炎症性疾患の最近の進歩 Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 4(49-51):2010

西小森隆太, 八角高裕

【小児におけるリウマチ・免疫疾患と生物学的製剤】 生物学的製剤の特徴と有用性・安全性のエビデンス サイトカインを標的とする生物学的製剤 抗インターロイキン(IL)製剤 抗 IL-1 抗体 アレルギー・免疫 17(222-227):2010

横田俊平

専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー・免疫疾患の新規治療薬と治療法 小児における生物学的製剤の使い方 アレルギー 59(785-794):2010

横田俊平

若年性特発性関節炎とマクロファージ活性化症候群 病態の把握とストラテジー Medical Science Digest 36(745-747):2010

横田俊平

目でみるシリーズ 若年性特発性関節炎 (JIA) Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology 4(4-6):2010

2. 学会発表

井澤和司, 西小森隆太, 阿部純也, 酒井秀政, 谷風尚子, 村田祐樹, 河合朋樹, 八角高裕,

平家俊男、平城徹、平城直子、大嶋勇成：寒冷刺激による発熱と凍瘡を認めた

Ai-cardi-Goutieres syndoromeの1例. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011

井澤和司、西小森隆太、阿部純也、酒井秀政、谷風尚子、村田祐樹、河合朋樹、八角高裕、平家俊男、平城徹、平城直子、大嶋勇成：寒冷刺激による発熱と凍瘡を契機に診断に至った、TREG1 変異を伴う Aicardi-Goutieres syndrome の1例とその1家系. 第4回日本免疫不全症研究会 2011

村田祐樹、八角高裕、井澤和司、西小森隆太、平家俊男、斎藤潤、中畑龍俊、白川龍太郎、堀内久徳：家族性血球貪食性リンパ組織球症3型の新たな迅速診断法の開発. 第3回日本免疫不全症研究会 2010

村田祐樹、八角高裕、井澤和司、斎藤潤、西小森隆太、中畑龍俊、白川龍太郎、堀内久徳、平家俊男：家族性血球貪食性リンパ組織球症3型の新たな迅速診断法の開発. 第9回小児免疫・アレルギー研究会 2010

八角高裕、村田祐樹、井澤和司、斎藤潤、西小森隆太、中畑龍俊、平家俊男：フローサイトメトリーを用いた家族性血球貪食症候群 Type3 (FHL3) の迅速診断. 第113回日本小児科学会 2010

河合朋樹、西小森隆太、阿部純也、横山宏司、井澤和司、田中尚子、酒井秀政、村田祐樹、八角高裕、平家俊男：外胚葉形成不全免疫不全症に高頻度にみられるリバージョンモザイクズムについての検討. 第113回日本小児科

学会 2010

酒井秀政、西小森隆太、畑郁恵、重松陽介、大嶋宏一、小原収、八角高裕、平家俊男：高IgD 症候群が隠れていませんか？：酵素活性測定法による確定／除外診断法. 第113回日本小児科学会 2010.

河田紗耶架、柴田洋史、田中篤志、横山宏司、八角高裕、西小森隆太、平家俊男：プロピルチオウラシル (PTU) による ANCA 関連血管炎と考えられた1女児例. 第415回日本小児科学会京都地方会 2010

G：知的所有権の取得状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

MKD/HIDS の二次調査票 ご施設名 (_____) 御芳名 (_____ 先生)

診断根拠 (すべて選択) 診断時年齢 _____ 歳 _____ カ月 現年齢 _____ 歳 _____ カ月 (男・女)
臨床症状・血清 IgD (_____ mg/dl) ・尿中メパロン酸 (_____ ug/mg・Cr) ・MK 活性 (_____ %) ・
MVK 変異・家族歴・その他 (_____)
MVK 変異 有・無・未検 変異部位 (V377I など) (_____)

※所見内容など、書ききれない場合は裏面を御利用ください。

臨床症状 初発症状時年齢 _____ 歳 _____ カ月
発熱 明らかな発熱発作の誘因(ワクチン・感染症・外傷・その他)内容(_____)
HIDS 以外の鑑別診断 (FMF・JIA・PFAPA・感染症・悪性腫瘍・その他 (_____))
発熱頻度 (1年当り) (a.12回以上 b.7-11回 c.1-6回 d.1回未満) 血清 IgD (_____ ~ _____ mg/dl)
発熱の持続日数 (A.1日以内 B.2-3日 C.4-7日 D.7日以上) 血清 IgA (_____ ~ _____ mg/dl)
発熱時のおよそ WBC (_____ ~ _____ /ul)、CRP (_____ ~ _____ mg/dl)
間欠期のおよそ WBC (_____ ~ _____ /ul)、CRP (_____ ~ _____ mg/dl)
※発症 10年以上経過の患者さんは、発熱頻度・日数の変遷を以下に記号で選択してください。
発症 10-20年 発熱頻度 (_____) 持続日数 (_____) 発症 20年以後 発熱頻度 (_____) 持続日数 (_____)
発熱発作中の併発症状 腹痛(有・無) 嘔吐(有・無) 下痢(有・無) 試験開腹術(有・無)
関節痛(有(部位 _____)・無) アフタ口内炎(有・無)
咽頭炎(有・無) 扁桃炎(有・無) リンパ節腫脹(有・無) 脾腫(有・無)
肝臓腫大・肝機能異常(有(GPT = _____ ~ _____ IU/L 前後)・無)
皮疹 斑点様丘疹(有・無) 膨疹(有・無) 紫斑(有・無) 陰部潰瘍(有・無) 結節性紅斑(有・無)
合併症 アミロイドーシス (有・無) 部位 (_____)
関節拘縮(有・無) 部位 (_____) 腸管癒着(有・無)
就学 (可・不可・未) 最終学歴 (小・中・高・大) 就職 (可・不可・未)
結婚 (既・未) 女性の場合→出産 (可・不可・未)
治療詳細 ステロイド PSL 換算発作時投与量 (_____ mg/kg/day) 維持投与量 (_____ mg/kg/day)
statin (有・無・中止) 開始年齢 _____ 歳 効果 (著効・有効・無効・不明)
生物学的製剤 (あれば) (_____) 開始 _____ 歳 効果 (著効・有効・無効・不明)

※御差し支えなければ、裏面などを利用して、特異的な経過や、簡単な病歴、家系図などをお示し下さい。

別紙一般様式第一号 Ver.091001

ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書

平成 23 年 12 月 12 日提出

京都大学大学院医学研究科長

京都大学医学部附属病院長 殿

実施責任者 氏名 西小森 隆太 印
 所属 小児科
 職名 准教授

※ 受付番号 第 9 6 9 番

研究計画概要

課題名	アナキンラによる高 IgD 症候群の治療		
連絡先	氏名：西小森 隆太 所属・職：小児科 准教授 電話：075-751-3291 E-mail：rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp		
研究等の種類	<input type="checkbox"/> 保健介入質的研究	<input type="checkbox"/> 公表済資料のみの研究	<input type="checkbox"/> 肺移植
	<input type="checkbox"/> ケーススタディ・ケースシリーズ 観察研究	<input type="checkbox"/> システム開発研究	<input type="checkbox"/> 小腸移植
	<input type="checkbox"/> 臨床材料利用基礎的研究	<input type="checkbox"/> 肝移植 <input type="checkbox"/> 膵移植	<input type="checkbox"/> その他
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外医薬品臨床使用→別紙「適応外医薬品等臨床使用調査書」が必要 <input type="checkbox"/> 国外承認・国内未承認医薬品臨床使用→同上別紙が必要		
該当倫理指針	<input type="checkbox"/> 臨床研究に関する倫理指針 <input type="checkbox"/> その他 () <input checked="" type="checkbox"/> なし		
研究等の実施場所	京都大学医学部附属病院北 3 階病棟、小児科外来		
研究等の場と形態	<input checked="" type="checkbox"/> ① 京大病院・京大医学研究科内のみで行われる <input type="checkbox"/> ② フィールドで行われ、京大のみで解析される研究 <input type="checkbox"/> ③ 上記以外の多施設共同研究で主たる研究機関は本学の研究 <input type="checkbox"/> ④ 多施設共同研究（主たる研究機関は本学以外） <input type="checkbox"/> A 主たる研究機関の倫理審査承認書のコピーあり <input type="checkbox"/> B 主たる研究機関の倫理審査承認書のコピーなし（最終的に提出必要）		
	<input checked="" type="checkbox"/> ヘルシンキ宣言に準拠している（熟読・理解が大前提になります）		
	<input checked="" type="checkbox"/> ①申請書の開示：可 <input type="checkbox"/> ②申請書の開示：部分的に不可（その内容（詳しく記載）：) <input type="checkbox"/> ③申請書の開示：不可		
	上記不可（②か③）の時、その理由： <input type="checkbox"/> ①研究協力者等の人権に支障が生じる可能性がある <input type="checkbox"/> ②研究の独創性に支障が生じる可能性がある <input type="checkbox"/> ③知的財産権の保護に支障が生じる可能性がある <input type="checkbox"/> ④その他（詳しく説明：)		
	研究内容の概要（150 字以上 200 字程度）：高 IgD 症候群は、メバロン酸キナーゼ活性低下で発症する疾患で、重症例では持続する炎症による発達障害、発育障害、関節拘縮、2 次性アミロイドーシスを合併する。重症例では副腎皮質ホルモン以外有効な治療法は存在せず、副腎皮質ホルモン大量投与による副作用が問題であった。近年アナキンラの投与で臨床症状、検査所見が改善したとの報告があり、日本未発売のアナキンラを当科受診中の重症高 IgD 症候群 10 歳の男性の治療に使用したい。		
	添付書類： <input checked="" type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input checked="" type="checkbox"/> 説明文書 <input checked="" type="checkbox"/> 同意書 <input type="checkbox"/> その他 ()		
参考事項（該当の場合はチェック）	<input type="checkbox"/> 当該研究とは無関係に連結不可能匿名化され、公共の目的に供されている情報のみを扱う（共同研究機関で匿名化するものは含まない）		

ク。審査軽減要件とはしない)

無記名自記式質問紙調査で、質問内容が心理的苦痛をもたらさないと考えられる

必須添付文書：京大病院の関与・DB 登録・補償・利益相反調査書（全ての計画書に添付する）

1. 京都大学医学部附属病院(京大病院)の関与	<p>■ ① 京大病院の患者を対象とする。 →■ 診療科長等承認書添付済 □ 承認までに提出予定</p> <p>■ ② 京大病院の施設を用いて実施する</p> <p>■ ③ 京大病院の常勤職員あるいは医学研究科臨床系教員を含む者が実施する</p> <p>□ ④ 上記いずれにも該当しない。→申請書あて先より病院長を削除</p>
2. 研究計画等のデータベース登録の必要性	<p>□ ① 登録する必要有り ■ ② 登録する必要なし</p> <p><②の理由> □ 介入研究でも侵襲を伴う観察研究でもないため</p> <p>■ その他(適応外医薬品を1症例の治療目的で使用するため)</p>
3. 登録(予定)データベース	<p>□ ① 国立大学附属病院長会議 UMIN 臨床試験登録システム http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm</p> <p>□ ② 日本医薬情報センター<JapicCTI> □ ③ 日本医師会<JMACCT></p>
4. データベース登録番号	(審査終了後、承認までに追記必要)
5. 研究等に伴い被験者に健康被害等の重篤な有害事象が生じた場合の補償(重要:必ず計画書本文中に有害事象と補償の対応について記載すること)	<p>□ ① 有害事象は生じ得ない(その理由)</p> <p>■ ② 保険診療による対応</p> <p>□ ③ 病院負担による対応</p> <p>□ ④ 本研究に関与する企業・団体等が補償する</p> <p>□ ⑤ 民間の損害保険により補償する(損害保険会社名:)</p> <p>→申請前に病院・経理調達課研究推進掛に相談すること</p> <p>□ ⑥ その他(具体的に:)</p>
6. 研究等に係る資金源	<p>□ ① 運営費交付金(教育研究費)</p> <p>□ ② 省庁等の公的研究費(具体的に:)</p> <p>□ ③ 共同研究経費・受託研究経費(具体的に:)</p> <p>□ ④ 委任経理金(奨学寄附金)(名称:)</p> <p>■ ⑤ その他(具体的に: 患者私費)</p>
7. 本研究等と企業・団体との関わり(資金・物品・役務・労務等の提供、研究者の受入等、全てを含む)	<p>■ ① 本研究に企業等は関与しない</p> <p>□ ② 共同研究として実施(相手先:) →共同研究契約書写添付</p> <p>□ ③ 受託研究として実施(相手先:) →受託研究契約書写添付</p> <p>□ ④ 本研究に関与する企業等はあるが、共同研究・受託研究として実施しない(相手先: 関与の具体的内容:)</p>
8. 上記①以外の場合	<p>□ ① 利益相反マネジメント「実施要綱ケースⅡ」に該当しない→研究代表者の「利益相反事前申告書(新規・変更)」を本申請書に添付。</p> <p>□ ② 「実施要綱ケースⅡ」に該当し、「利益相反事前申告書(新規・変更)」の各質問のいずれかに該当する(研究分担者を含む)→「利益相反事前申告書(新規・変更)」を本申請書に添付するとともに、「利益相反事前申告書(新規・変更)」と「利益相反自己申告書」を利益相反審査委員会に提出→同委員会承認が最終的に必要。</p> <p>医学研究科医学部の学内専用ページより「利益相反ポリシー」を参照ください。 http://www.med.kyoto-u.ac.jp/on-campus/conflict-of-interest/conflict-of-interest.htm</p>

適応外医薬品等臨床使用調査書

(適応外医薬品・国内未承認薬等臨床使用倫理審査申請調査書)

実施責任者氏名：西小森 隆太

課題名：アナキンラによる高 IgD 症候群の治療

国外承認・国内未承認医薬品臨床使用

適応外医薬品臨床使用

院内製剤等使用

<使用開始希望日> 平成23年11月16日

<申請の対象>

特定の患者に対する使用についての申請である

今回は特定の患者に対する使用についての申請であるが、同様の病態の患者に今後とも使用希望する申請である→実施計画書に今後の使用についても記載すること

継続的に使用する申請である

以前に同様の病態の患者に対する申請を行って承認されている→新たに申請する理由を実施計画書に記載すること

臨床研究あるいは治験である→「臨床研究指針」または「薬事法」に基く申請を行うこと

<エビデンスレベル>

承認国(米国、英国、ドイツ、フランス、その他())

国内治験中である→可能であれば、治験プロトコルを入手すること

過去から院内製剤等として使用されてきた→実施計画書に詳細に記載すること

院内使用経験がある→実施計画書に詳細に記載すること

文献における使用経験がある→申請書に内容を記載し、文献ファイルを添付する

ヒトへの適応データなし

<製品 GMP について>

GMP を満たしている

本院薬剤部で作成される院内製剤である

その他(具体的に記載:)

<その他>

有害事象対応について記載されている

被害補償について記載されている

経費に関する事項に医の倫理委員会が関与しないことを承知している

本申請については、医の倫理委員会は倫理的側面についての審査をするものであり、薬事法上の根拠がないことを了解している。

アナキンラによる高 IgD 症候群の治療の実施計画書

課 題 名

アナキンラによる高 IgD 症候群の治療

研 究 者	氏 名	所属と職名
実施責任者	西小森 隆太	発達小児科学、 准教授
分担研究者	平家 俊男	発達小児科学、 教授
分担研究者	八角 高裕	発達小児科学、 講師

1) はじめに

このたび、小児科免疫アレルギー外来にてフォロー中の遺伝性自己炎症疾患（高 IgD 症候群）の患者に治療として、アナキンラ（商品目キネレット、国内未承認）を投与したいため、当患者限定の事案として申請する。現在、上記疾患にて重度の発育障害、関節炎が進行してきており、できるだけ早期の審査を希望する。

2) 患者の病態、現症

患者は現在 10 歳の男性で、遺伝性自己炎症疾患の 1 つである高 IgD 症候群と診断された。高 IgD 症候群は、乳幼児期より繰り返す発熱を主訴とする疾患である。発熱は 3-7 日間持続し、頸部リンパ節腫脹、頭痛、関節痛・関節炎、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状、発疹などの症状を伴う¹。遺伝型式としては常染色体劣性遺伝で、責任遺伝子はメバロン酸尿症の原因遺伝子でもある Mevalonate kinase (MVK) が同定されている^{2,3}。このため、高 IgD 症候群の本態は命名の元となった IgD の高値ではなく、近年では MVK の活性低下と考えられている。一方、MVK の完全欠損症は神経症状を伴うメバロン酸尿症 (MIM #251170) となり、乳児期発症の精神発達遅滞、小脳性失調、発育不全、白内障、網膜色素変性症などの神経症状に加えて、激しい炎症を伴う周期熱を伴うことがある⁴。その残存酵素活性により、重症型のメバロン酸尿症（酵素活性 1%未満）から軽症型の高 IgD 症候群（同 1-10%）まで、MK 欠乏症という疾患概念の連続した病態であるという考え方が現在の主流である。発熱の機序としては、MVK の代謝産物であるイソプレノイドの減少により細胞内シグナル蛋白質の翻訳後修飾である geranylgeranylation の低下による small GTPase の活性低下、それに伴う IL-1 β の産生亢進が挙げられている^{5,6}。

当患者の病歴ですが、生下時より腹部膨満、哺乳不良、下痢などの消化器症状があり、CRP 上昇を認めた。その後も発熱と CRP 上昇を繰り返し、4 ヶ月時、左手関節、右肘関節に関節炎が現れた。金沢大学医学部附属病院小児科に転院し、若年性特発性関節炎の診断のもと、アスピリン投与が開始されたが、肝障害が現れ、アスピリン投与は中止となった。生後 7 か月より経口プレドニゾロン (2 mg/kg/日) 投与開始し、11 ヶ月時にはメソトレキセートが併用された。その後プレドニゾロン減量にとも