

## 国内の IRAK4 欠損症の臨床像

研究分担者 高田英俊 九州大学大学院医学研究院成長発達医学 准教授

### 研究要旨

国内の IRAK4 欠損症の新規家系を明らかにし、国内では 5 家系 8 症例となった。新規症例は、臍帯脱落遅延があり、1 歳 9 か月時に肺炎球菌による化膿性髄膜炎を起こしたが、治療により治癒した。今後、感染予防が重要である。この新規症例も臍帯脱落遅延を認めていたため、再度、これまでの症例の臍帯脱落遅延について、主治医に確認した。その結果、国内の IRAK4 欠損症患者では、臍帯脱落遅延は生後 14 日から 39 日の間で起こっており、健常新生児とは明らかに異なることが判明した。国内症例では、臍帯脱落遅延、肺炎球菌による化膿性髄膜炎の頻度が高く、死亡率は 50%と高いことが明らかになった。

### A. 研究目的

自然免疫不全に分類される原発性免疫不全症候群（PID）は、自然免疫受容体の欠損や受容体以降のシグナル伝達障害を原因とするものが含まれ、2011 年の International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies の PID の分類では、

1. Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)（外胚葉形成不全免疫不全症候群）、
  2. IL-1 receptor associated kinase 4 deficiency (IRAK4 欠損症)、
  3. Myeloid differentiation primary response gene 88 deficiency (MyD88 欠損症)、
  4. Herpes simplex encephalitis（単純ヘルペスウイルス脳炎）
- などが含まれる<sup>1)</sup>。

我々は、IRAK4 欠損症の迅速スクリーニング法を開発し、これまでに 4 家系 7 名の IRAK4 欠損症患者を同定してきた。今回、新規の 1 家系を明らかにした。この症例にも臍帯脱落遅延が認められたことから、再度、国内症例の臨床像を主治医に問い合わせ、国内の IRAK4 欠損症の臨床像の特徴を明らかにした。

### B. 研究方法

IRAK4/MyD88 欠損症、UNC93B 欠損症のスクリーニ

ングは、全血を LPS あるいは ssRNA で 4 時間刺激し、単球における細胞内 TNF- $\alpha$  産生細胞の割合をフローサイトメーターで解析した。BD Phosflow による単球内リン酸化 NF- $\kappa$ B の解析は、末梢血単核球（MNC）を LPS で 20 分刺激し、固定・permeabilization させ、単球内のリン酸化 NF- $\kappa$ B を染色し、フローサイトメーターで解析した。

臨床経過、スクリーニング検査で、IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症が疑われる症例では、IRAK4 や MyD88 の遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

この研究は九州大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

1. 新規 IRAK4 欠損症患者の臨床像：

1 歳 9 か月男児

新生児期に手指に膿痂疹を認めたが近医皮膚科治療にて治癒。

生後 1 か月時に臍炎と右腋窩部の膿瘍で入院治療。入院時検査で、末梢血白血球数臍炎部位からは緑膿菌と腸球菌を検出。右腋窩部膿瘍からはブドウ球菌が検出された。

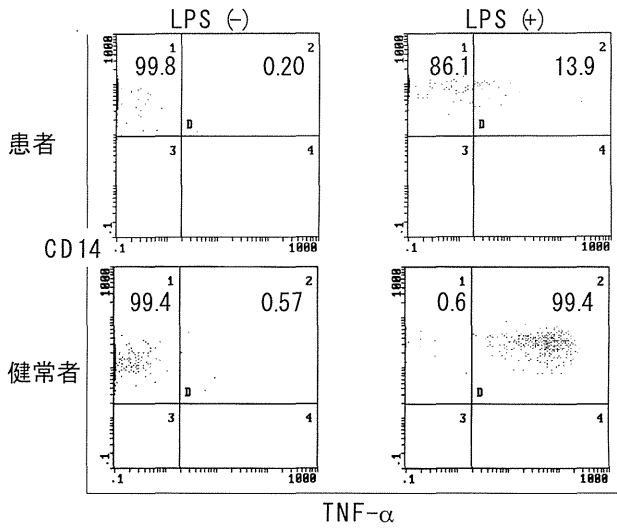
1 歳 4 か月時、細菌性髄膜炎で入院治療。起炎菌は、B 群溶連菌であった。

1 歳 9 か月時、細菌性髄膜炎で入院治療。起炎菌は肺炎球菌。

これまでの免疫学的検査では、血清免疫グロブリン値、好中球貪食能・殺菌能、リンパ球サブセット、細胞性免疫能、血清補体値などに異常所見は認められなかった。

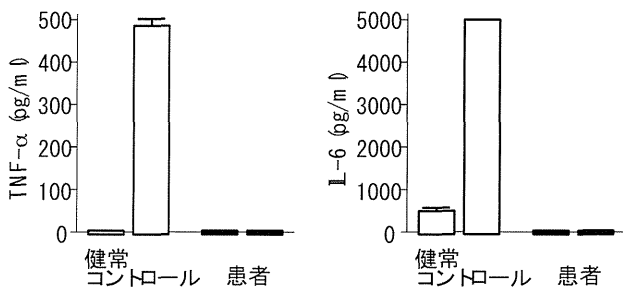
LPS 刺激後のフローサイトメーターによる単球内 TNF- $\alpha$  産生能の解析により、LPS に対する反応性が欠損していると考えられた（図 1）。

図 1



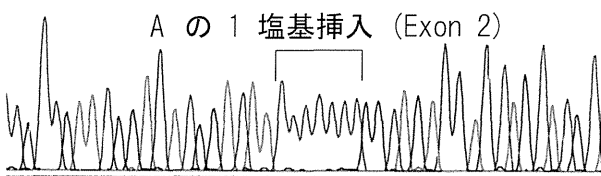
患者末梢血単核球を LPS 存在下に 24 時間培養し、培養上清中の IL-6、TNF- $\alpha$  の濃度を測定したところ、これらのサイトカイン産生が認められなかった（図 2）。

図 2



TLR4 シグナル伝達障害を認めると考えられたため、IRAK4 遺伝子、MyD88 遺伝子解析を行い、IRAK4 遺伝子に一塩基挿入による homozygous なナンセンス変異を認め、IRAK4 欠損症と診断した（図 3）。

図 3



## 2. 国内の IRAK4 欠損症患者の臨床像のまとめ

この新規症例でも臍帯脱落遅延が認められ、臍帯脱落遅延は IRAK4 欠損症にみられる高い頻度でみられる徴候である可能性が考えられた。これまでの IRAK4 欠損症患者の臍帯脱落時期を再度主治医に確認し、他の臨床徴候とともに、表 1 にまとめて示した。

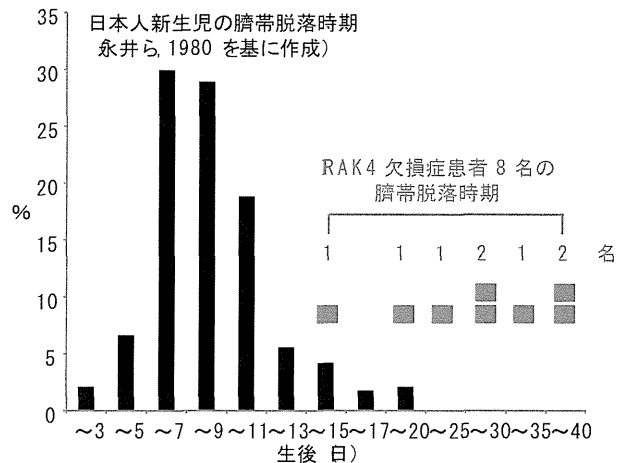
表 1

家系	患者	臨床像	転機	臍帯脱落 (生後)
1 同胞 3 人)	1.	化膿性髄膜炎 肺炎球菌) 2 回	死亡 (2 歳)	39 日
	2.	感染予防中	生存	37 日
	3.	感染予防中	生存	20 日
2 同胞 2 人)	4.	化膿性髄膜炎 肺炎球菌) 2 回	生存	26 日
3 同胞 2 人)	5.	皮下膿瘍 黄色ブドウ球菌) 化膿性髄膜炎 肺炎球菌)	死亡 (1 か月)	14 日
	6.	肝膿瘍 腹腔内膿瘍 緑膿菌) 化膿性髄膜炎 肺炎球菌)	死亡 (3 歳)	31 日
4 同胞 4 人)	7.	壊死性筋膜炎敗血症 緑膿菌)	死亡 (9 か月)	21 日
	8.	肺炎 緑膿菌、腸球菌) 皮下膿瘍 黄色ブドウ球菌) 化膿性髄膜炎 群溶連菌) 化膿性髄膜炎 肺炎球菌)	生存	21 日
5 同胞なし)	8.	肺炎 緑膿菌、腸球菌) 皮下膿瘍 黄色ブドウ球菌) 化膿性髄膜炎 群溶連菌) 化膿性髄膜炎 肺炎球菌)	生存	21 日

## D. 考察

さらに、健常者の臍帯脱落時期と比較すると、図 4 のようになり、IRAK4 欠損症患者は、臍帯脱落遅延が高頻度に見られることが判明した。

図 4



家族歴のない IRAK4 欠損症患者は重症な invasive infection に罹患してはじめて、IRAK4 欠損症が疑われている。生後三週間以降に臍帯脱落が起こるいわゆる臍帯脱落遅延を呈する場合や、生後、2 週以降に臍帯脱落が起こった場合には、IRAK4 欠損症を疑う必要があると考えられる。

## E. 結論

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症は、乳幼児期に肺炎球

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

菌や黄色ブドウ球菌、連鎖球菌などのグラム陽性菌だけでなく、緑膿菌などのグラム陰性菌に対しても易感染性を呈し、化膿性髄膜炎などの重症感染症が急速に進行し、死亡することが多い。しだいに易感染性が軽快することもあり、早期の診断と、感染の予防が極めて重要である。臍帯脱落遅延は、この疾患の重要な徴候であり、特に家族歴のない IRAK4 欠損症患者を救命する重要な臨床像であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文

1. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 77: 628-634, 2012
2. Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T. Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 59: 265-270, 2012
3. Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T. Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Mod Rheumatol.* (in press)
4. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* (in press)
5. Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, Shima M, Hara T. Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a haemophilia A patient with high-titre inhibitor. *Haemophilia*. 18: 75-77, 2012
6. Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, Morio T, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukaya T. Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother*. 18: 576-580, 2012

国際学会

1. Takada H, Ishimura M, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga S, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T: Nation-wide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: 2008. 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-5, 2012, Firenze
2. Takada H, Nozaki M, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-5, 2012, Firenze
3. Hara T, Eljaafari FM, Takada H: IFN- $\gamma$  production from cord blood NK cells by various Toll-like receptor ligands. *Frontiers in Immunology Research 2012 International Conference*. Jul 1-4, 2012, Salzburg, Austria
4. Miyawaki T, Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Nonoyama S, Ariga T, M Bexon, M Rojavin, Kobayashi M, Hara T: Efficacy and safety of Hizentra®, a subcutaneous immune globulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. 15<sup>th</sup> Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-6, 2012, Florence, Italy
5. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine Complications in Primary

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

- Immunodeficiency Diseases in Japan.  
The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. May17-19, 2012, Seoul, Korea
6. Akira Shiraishi, Shouichi Ohga, Takehiko Doi, Masataka Ishimura, Tomohito Takimoto, Hidetoshi Takada, Toshihiro Miyamoto, Yasunobu Abe, Toshiro Hara:  
Treatment outcomes of Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a single institution.  
The 8th Asian Society for Pediatric Research. May 17-19, 2012, Seoul, Korea
7. Ishimura M, Muneuchi J, Takada H, Hoshina T, Ikeda K, Ohga S, Hara T:  
Incomplete Kawasaki disease with coronary artery aneurism in a patient with chronic granulomatous disease.  
The 10th International Kawasaki Disease Symposium. Feb 7-10, 2012, Kyoto, Japan
8. Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Hara T. :  
An Early and Non-invasive Diagnostic Method for Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis.  
The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR). May 17-19, 2012, Seoul, Korea
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

なし。

参考文献

1. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I $\kappa$ B $\alpha$  deficiency. Clin Microbiol Rev. 2011 Jul;24(3):490-7.
2. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, McDonald D, Geha RS, Takada H, Krause JC, Creech CB, Ku CL, Ehl S, Maródi L, Al-Muhsen S, Al-Hajjar S, Al-Ghonaium A, Day-Good NK, Holland SM, Gallin JI, Chapel H, Speert DP, Rodriguez-Gallego C, Colino E, Garty BZ, Roifman C, Hara T, Yoshikawa H, Nonoyama S, Domachowske J, Issekutz AC, Tang M, Smart J, Zitnik SE, Hoarau C, Kumararatne DS, Thrasher AJ, Davies EG, Bethune C, Sirvent N, de Ricaud D, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Rodrigo C, Almazán F, Méndez M, Aróstegui JI, Alsina L, Fortuny C, Reichenbach J, Verbsky JW, Bossuyt X, Doffinger R, Abel L, Puel A, Casanova JL. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Medicine (Baltimore). 2010 Nov;89(6):403-25.
3. Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz AC, Cunningham CK, Gallin J, Holland SM, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat FJ, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghonaium A, Speert D, Sanlaville D, Li X, Geissmann F, Vivier E, Maródi L, Garty BZ, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med. 2007 Oct 1;204(10):2407-22.
4. 永井生司、沼田文己、大橋一夫、田中幹夫  
臍帯脱落促進と臍窩合併症予防策  
産科と婦人科・47巻11号、1980年

## IRAK4 欠損症例における血清中肺炎球菌特異抗体価

研究分担者 大阪大学微生物病研究所 特任講師 明田幸宏

### 研究要旨

インターロイキン受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) および骨髄分化因子 88 (Myd88) 欠損症における侵襲性肺炎球菌感染症の予防法を検討するために、小児 IRAK4 あるいは Myd88 欠損症例の収集を試みたところ、3 症例の IRAK4 欠損症から血清サンプルを得ることができ、その血清中肺炎球菌莢膜ポリサッカライド特異抗体価を測定した。その結果、IRAK4 欠損症例では肺炎球菌血清型 23F に対する血清中特異抗体価の低値傾向が認められた。一方で他の血清型特異抗体価は健常児と相違なかった。しかしながら症例数が少数であるため継続した検討が必要である。また、IRAK4 欠損症における肺炎球菌ワクチン接種の特異抗体誘導能が示されたことから、本症例における積極的な肺炎球菌ワクチン接種が推奨される。

### A. 研究目的

インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) 欠損症および骨髄分化因子 88 (MyD88) 欠損症は、2000 年代になって初めて報告された新規の遺伝性免疫不全症である。肺炎球菌や黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌によって敗血症や髄膜炎などの重症感染症が引き起こされ、死に至ることが報告されている。これは、この疾患では、自然免疫系の中心的な役割を担う IRAK4 および MyD88 の欠損によって、Toll-like receptor (TLR) を介した自然免疫系がほぼ全て抑制されることにより引き起こされていることが遺伝子欠損マウスを用いた実験から明らかとなっている。

一方で、本邦における IRAK4 および MyD88 欠損症はこれまでに少数例の症例報告がなされているが、その実態は明らかでなく、その実態解明と共に早期診断・予防法の開発が急務である。

本年度の研究では、IRAK4 欠損症患者 3 症例より血清を得ることができ、それら血清中肺炎球菌抗体価とともに各種血清型肺炎球菌に対するオプソニン活性を測定することで、IRAK4 欠損症患者における肺炎球菌特異抗体獲得の有無、および肺炎球菌感染症予防法を検討することを目的とする。

### B. 研究方法

全国の協力病院より患者の同意が得られた IRAK4 欠損症例より血清サンプルを採取し、これについて血清中肺炎球菌莢膜ポリサッカライド特異抗体および血清 OPA titer を測定する。血清中特異抗体価は第 3 世代 ELISA 法を用い、血清 OPA titer は multiplex opsonophagocytic assay (MOPA)法により測定する。測定結果はそれぞれ特異 IgG ( $\mu\text{g/ml}$ )、OPA titer として表す。

#### (倫理面への配慮)

本臨床研究の実施に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

### C. 研究結果

#### 1) 平成 24 年度症例概要

平成 23 年度末に 2 例 (IRAK4 欠損症例が希少なため改めて本年度報告に含めた)、平成 24 年度に 1 例が IRAK4 欠損症例として報告され、その内訳は男 2 名、女 1 名；月齢 65-83 (中央値 69)；感染歴 1 例において月齢 5 ヶ月、10 ヶ月時に髄膜炎を発症 (反復感染)、残り 2 例は感染症例ではなかった。また肺炎球菌ワクチン接種歴は 3 症例いずれもコンジュゲートワクチンを 3 回接種済み、23 価ワクチンを 1 回

接種済みであった。

2) IRAK4 欠損症患者血清中肺炎球菌莢膜ポリサッカライド特異抗体価

IRAK4 欠損症例 3 例から得られた血清中肺炎球菌血清型特異 IgG 濃度を測定した。IRAK4 欠損症例 1 における特異 IgG 濃度は以下に示す通りであった（血清型 4 ; 2.917  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 6B ; 0.862  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 9V ; 1.256  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 14 ; 9.702  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 18C ; 0.538  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 19F ; 1.859  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 23F ; 0.269  $\mu\text{g/ml}$ ）。IRAK4 欠損症例 2 における特異 IgG 濃度は以下に示す通りであった（血清型 4 ; 2.187  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 6B ; 9.467  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 9V ; 1.187  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 14 ; 9.27  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 18C ; 0.475  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 19F ; 3.472  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 23F ; 0.098  $\mu\text{g/ml}$ ）。また、IRAK4 欠損症例 3 における特異 IgG 濃度は以下に示す通りであった。（血清型 4 ; 1.107  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 6B ; 3.307  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 9V ; 1.198  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 14 ; 4.625  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 18C ; 3.033  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 19F ; 8.88  $\mu\text{g/ml}$ 、血清型 23F ; 0.627  $\mu\text{g/ml}$ ）。

3) IRAK4 欠損症患者血清中 OPA titer

2) で示した IRAK4 欠損症 3 例については血清採取時における抗生物質投与が記録されており、血清 OPA titer 測定は不可能であった。

#### D. 考察

小児 IRAK4 欠損症 3 例についてその肺炎球菌莢膜ポリサッカライド特異抗体価と血清 OPA titer を測定した。いずれの症例に於いても肺炎球菌コンジュゲートワクチン（PCV7）及び肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）が接種済みであった。しかしながら 3 例の内 2 例において特定の血清型（23F）について 2005 年に WHO によって提唱された肺炎球菌血清型特異抗体価の感染予防閾値（ $>0.35\mu\text{g/ml}$ ）を下回る低値、またその内の 1 例においては、第 3 世代 ELISA での感染予防閾値（ $>0.2\mu\text{g/ml}$ ）を下回る低値を示した。このような血清型特異的減少は一般健康児から得られた血清を用いた測定では見られず、症例数は少ないものの IRAK4 欠損に依存する可能性が考えられる。今後肺炎球菌特異抗体価測定に供される IRAK4 欠損症由来検体数を増やし、測定値を検討す

ることで血清型特異的な抗体価減少が IRAK4 欠損症において特異的な現象であるか検討する必要がある。また今回の 3 症例では、採取血清中に抗菌薬が含まれており血清 OPA titer が測定不能であったため特異抗体価と血清 OPA titer との相関が検討できなかった。特異抗体価と血清 OPA titer との相関は特異抗体価単独の検討よりも、実際の感染防御能を知る上で非常に重要であることが近年明らかとなっており、OPA titer 測定のため、今後 IRAK4 欠損症検体を採取する際にはできるだけ抗菌薬が含まれないよう注意する必要がある。

#### E. 結論

本研究において、小児における IRAK4 欠損症侵襲性肺炎球菌感染症では肺炎球菌ワクチン接種による血清中特異抗体価は血清型 23F を除いて一般健康児の値と比較して特に大きな差は見られなかった。しかしながら血清型 23F 特異的な抗体価は WHO の推奨する感染予防閾値より低値であり、これが IRAK4 欠損によるものかを今後検討する必要がある。また血清中に抗菌薬が含まれていたため OPA titer を測定することは不可能であった。OPA titer は実際の感染防御能をより正確に反映するものと考えられており、今後、更に IRAK4 及び MyD88 欠損症における血清検体収集を行い、これら症例における肺炎球菌感染の実態とその予防法の確立を進めて行く必要がある。また、少数例の結果ではあるが、IRAK4 欠損症における肺炎球菌ワクチン接種による莢膜ポリサッカライド特異抗体誘導が確認されており、本症例におけるより積極的なワクチン接種が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yukihiro Akeda, Tomomi Kimura, Aiko Yamasaki, Toshio Kodama, Tetsuya Iida, Takeshi Honda, Kazunori Oishi. Functional cloning of *Vibrio parahaemolyticus* type III secretion system 1 in *E.*

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

*coli* K-12 strain as a molecular syringe. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **427**, 242-247 (2012).

2. Anusak Kerdsin, Surang Dejsirilert, Yukihiro Akeda, Tsutomu Sekizaki, Shigeyuki Hamada, Marcelo Gottschalk and Kazunori Oishi. Fifteen *Streptococcus suis* serotypes identified by multiplex PCR. *Journal of Medical Microbiology* **61**, 1669-1672 (2012).

3. Tomohiro Oishi, Naruhiko Ishiwada, Kousaku Matsubara, Junichiro Nishi, Bin Chang, Kazuyo Tamura, Yukihiro Akeda, Toshiaki Ihara, Moon H. Nahm, Kazunori Oishi, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine* **31**, 845-849 (2013)

4. Shunsuke Mori, Yukitaka Ueki, Yukihiro Akeda, Naoyuki Hirakata, Motohiro Oribe, Yoshiki Shiohira, Toshihiko Hidaka and Kazunori Oishi. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* (in press) (2013)

5. Shigeto Hamaguchi, Tomoya Hirose, Yukihiro Akeda, Naoya Matsumoto, Taro Irisawa, Masafumi Seki, Hideo Hosotsubo, Osamu Tasaki, Kazunori Oishi, Takeshi Shimazu, Kazunori Tomono. Identification of neutrophil extracellular traps in blood of patients with systemic inflammatory response syndrome. *The Journal of International Medical Research* (in press) (2013).

6. 明田幸宏、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 診断と治療 100, 455-458 (2012)

1. 明田幸宏、江副浩和、大石和徳. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 3 月)

2. Alonzo Maria TG、明田幸宏、大石和徳. デング二次感染における血小板アポトーシスとその食食クリアランス. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 3 月)

3. 濱口重人、関雅文、明田幸宏、山岸義晃、大石和徳、朝野和典. 敗血症発症時の血漿中 circulating free-DNA の動的変化：敗血症モデルマウスを用いた検討. 第 86 回日本感染症学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 3 月)

4. 朴貞玉、明田幸宏、江副浩和、朝野和典、大石和徳. Pneumococcal surface protein A (PspA) をベースとする肺炎球菌ワクチン. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 3 月)

4. 明田幸宏、江副浩和、大石和徳. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 4 月)

5. 日吉大貴、児玉年央、齊藤和伸、後藤和義、松田重輝、明田幸宏、本田武司、飯田哲也. 新規 F-アクトン結合 T3SS エフェクター VopV は腸炎ビブリオの下痢原性に寄与する. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC & スタジオ、2012 年 4 月)

## 2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

6. 大石和徳、明田幸宏、浜田茂幸. 北タイにおける豚レンサ球菌のヒト侵襲性感染症由来株と健常ブタ扁桃由来株との比較検討. 第 85 回日本細菌学会総会. (長崎・長崎・長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール、NCC&スタジオ、2012 年 4 月)
  7. 明田幸宏 「感染症の現場から学ぶ」東京大学医科学研究所公開セミナー ラブラボ (東京・白金台・東京大学医科学研究所、2012 年 8 月 20 日)
  8. 竹内 壇, 中山達也, Anusak Kerdsin, 明田幸宏, Dejsirilert Surang, 大石和徳. 豚連鎖球菌感染症における分離株 MLST の違いによる異なる病態生理と suilysin の寄与. 第 53 回日本熱帯医学会大会. (帯広・北海道・十勝プラザ、2012 年 9 月)
  9. Hirotaka Hiyoshi, Toshio Kodama, Kazunobu Saito, Kazuyoshi Gotoh, Shigeaki Matsuda, Yukihiro Akeda, Takeshi Honda, Tetsuya Iida. VopV, F-actin binding type III secretion effector, is required for *Vibrio parahaemolyticus*-induced enterotoxicity. 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (Awaji, Hyogo, Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan, September 2012).
  10. Dan Takeuchi, Tatsuya Nakayama, Kerdsin Anusak, Yukihiro Akeda, Surang Dejsirilert, Kazunori Oishi. The contribution of suilysin to the pathogenesis of *Streptococcus suis* infection caused by different MLST strains. 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (Awaji, Hyogo, Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan, September 2012).
  11. 明田幸宏、山本倫久、濱口重人、関雅文、朝野和典、大石和徳. インフルエンザウイルスの相違による二次性細菌性肺炎の病態比較. 第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 (博多・福岡・アクロス博多、2012 年 11 月)
  12. 明田幸宏、古泉ゆか、大石和徳. Hib ワクチン免疫マウスにおける抗 PRP IgG ELISA 及び血清殺菌能測定法の確立. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. (横浜・神奈川・パシフィコ横浜、2012 年 11 月)
  13. 大石和徳、田村和世、明田幸宏、Chang Bin、庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. (横浜・神奈川・パシフィコ横浜、2012 年 11 月).
  14. 古泉ゆか、明田幸宏、大石和徳. ヒト血清中 Anti-Hib PRP ELISA 法の確立とこれを用いた特異抗体 Avidity の測定. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. (横浜・神奈川・パシフィコ横浜、2012 年 11 月)
  15. 朴貞玉、明田幸宏、石井健、朝野和典、大石和徳. Pneumococcal surface protein A (PspA) をベースとする肺炎球菌ワクチン. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会. (横浜・神奈川・パシフィコ横浜、2012 年 11 月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

日本における Aicardi-Goutieres 症候群の遺伝子解析

研究分担者 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)

### 研究要旨

本邦における Aicardi-Goutieres 症候群及び Familial Chilblain Lupus の原因遺伝子解析をおこなった。全国小児神経医および小児リウマチ医にアンケート調査して集積した 26 家系 59 症例について、既報告原因 5 遺伝子の遺伝子解析をおこなった。TREX1 変異を 5 家系、RNASEH2B 変異を 1 家系、RNASEH2A 変異を 1 家系、SAMHD1 変異を 3 家系に、それぞれ同定した。

#### A. 研究目的

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、主に常染色体劣性遺伝形式に発症する家族性早発型脳症である。大脳基底核石灰化、髄液細胞増多や IFN- $\alpha$  上昇などを特徴とし、また約 40%の症例に凍瘡様皮疹を認める。現在までに 5 種類の病因遺伝子 (TREX1、RNASEH2B、RNASEH2A、RNASEH2C、SAMHD1) が同定されている。Familial chilblain lupus (FCL) は、常染色体優性遺伝形式に凍瘡を発症する疾患であり、AGS の責任遺伝子の中の 2 種類 (TREX1、SAMHD1) が病因遺伝子として同定されている。

本邦の AGS/FCL 症例を集積し、遺伝子変異の解析を通して、本邦における AGS/FCL の実態調査を行った。

#### B. 研究方法

小児神経科医及び小児リウマチ医にアンケート調査し、AGS/FCL を疑った 26 家系 59 症例について上記 5 責任遺伝子をダイレクトシーケンス法により解析した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント後、遺伝子検査に同意して頂いた患者、家族には全て文書で同意を得た。

#### C. 研究結果

TREX1 遺伝子変異を 5 家系 15 症例、RNASEH2B 変異を 1 症例、RNASEH2A 変異を 1 症例、SAMHD1 変異を 3 症例に、それぞれ同定した。

遺伝子	同定した変異
TREX1	heterozygous p.Asp18Asn 1 家系 11 症例
	heterozygous p.Asp200Asn 1 症例
	heterozygous p.His195Tyr 1 症例
	heterozygous p.Ala223Thr
	+ heterozygous p.Gly280fs 1 症例
	heterozygous p.Gly280fs
	+ heterozygous p.Leu287_Gly292del 1 症例
RNASEH2B	heterozygous p.Leu52Trp 1 症例
RNASEH2C	なし
RNASEH2A	heterozygous p.Arg186Gln
	+ heterozygous p.Arg235Trp 1 症例
SAMHD1	heterozygous p.His123Pro
	+ heterozygous p.Lys523X 1 症例
	heterozygous p.Gly258Val
	+ heterozygous p.Ile381del 1 症例
	heterozygous p.Arg143His
+ heterozygous p.Glu479X 1 症例	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

同定した遺伝子変異の中には未報告のものや、ヘテロ異常で AGS を発症していると考えられる症例が存在し、現在その疾患原性について検討中である。

D. 考察

本邦における AGS の特徴として、比較的稀とされる常染色体優性遺伝形式変異の患者が多かった。また TREX1 変異の発端者 5 例すべてに凍瘡所見が見られた。SAMHD1 変異の発端者 3 例のうち、2 例が SLE の診断基準を満たし、1 例が Sjögren 症候群の診断基準を満たすなど自己免疫疾患との関連性が示唆された。

E. 結論

本邦での AGS/FCL の原因遺伝子として、TREX1 変異特にヘテロ異常を 3 家系で認めた。その他 SAMHD1 変異と自己免疫疾患の関連性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, et al. Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutieres syndrome/familial chilblain lupus. *Rheumatology* (Oxford). 2012.

2. 学会発表

1. 阿部純也、西小森隆太、井澤和司、栗屋智就、河合朋樹、加藤竹雄、八角高裕、満生紀子、小原收、一瀬宏、平家俊男、本邦における Aicardi-Goutières 症候群/Familial chilblain lupus の遺伝子解析、第 115 回日本小児科学会（福岡、2012 年 4 月 20-22 日）

2. 阿部純也、西小森隆太、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、満生紀子、小原收、豊島至、長谷川一子、一瀬宏、平家俊男、本邦における Aicardi-Goutières 症候群/Familial chilblain lupus の遺伝子解析、第 56 回日本リウマチ学会（東京、2012 年 4 月 26-28 日）

3. 阿部純也、西小森隆太、井澤和司、河合朋樹、

八角高裕、二之宮信也、坪井千鶴、藤川敏、満生紀子、小原收、一瀬宏、平家俊男、長期間 SLE と診断されていた Aicardi-Goutières 症候群の 1 女兒例、第 2 回関西免疫不全症研究会（大阪、2012 年 7 月 21 日）

4. 西小森隆太、阿部純也、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、満生紀子、小原收、豊島至、長谷川一子、一瀬宏、平家俊男、本邦における Aicardi-Goutières 症候群の遺伝子解析、第 40 回日本臨床免疫学会（東京、2012 年 9 月 27-29 日）

5. Ryuta Nishikomori, Junya Abe, Kazushi Izawa, Tomoki Kawai, Takahiro Yasumi, Noriko Mitsui, Osamu Ohara, Itaru Toyoshima, Kazuko Hasegawa, Hiroshi Ichinose, and Toshio Heike, Genetic analysis of Aicardi-Goutières syndrome in Japan, The 15<sup>th</sup> European Society for Immunodeficiencies (ESID; Florence, Italy, 3-6 Oct 2012)

6. 阿部純也、西小森隆太、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、満生紀子、小原收、豊島至、長谷川一子、一瀬宏、平家俊男、本邦における Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子の検討、第 22 回日本小児リウマチ学会（名古屋、2012 年 10 月 5-7 日）

7. 阿部純也、西小森隆太、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、二之宮信也、坪井千鶴、藤川敏、満生紀子、小原收、豊島至、長谷川一子、一瀬宏、平家俊男、長期間 SLE と診断されていた Aicardi-Goutières 症候群の 1 女兒例、第 22 回日本小児リウマチ学会（名古屋、2012 年 10 月 5-7 日）

8. 西小森隆太、阿部純也、一瀬宏、長谷川一子、豊島至、満生紀子、小原收、八角高裕、平家俊男、本邦における Aicardi-Goutières 症候群の原因遺伝子の検討、第 57 回日本人類遺伝学会（東京、2012 年 10 月 24-27 日）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

（例）該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2. 実用新案登録

（例）該当なし

3. その他

（例）該当なし

## IRAK4 及び関連因子の構造生物学的解析研究

研究分担者 朽尾 豪人 京都大学大学院工学研究科 准教授

### 研究要旨

本研究では、IRAK4 の関わるシグナル伝達系の分子論的理解を目指し、関連蛋白質の構造生物学的解析を行っている。IRAK4 は TLR (Toll-like Receptor) のほか、IL-1 や IL-18 のシグナル伝達にも関連する。本年度は、IL-18 と IL-18 受容体  $\alpha$  の複合体について X 線結晶構造解析を行った。その相互作用様式は IL-1  $\beta$  と IL-1 受容体の場合と似ていたが、IL-18 の相互作用には糖鎖の関与が見られるなどの差異が見られた。

### 共同研究者

大西 秀典(岐阜大学・医学部・小児科)

### A. 研究目的

IRAK4 は、TLR、IL-1、IL-18 のシグナル伝達経路において、細胞膜受容体の活性化を受けて、細胞内リン酸化カスケードの開始点となるキナーゼである。本課題では、このシグナル伝達系に関与する様々な蛋白質の立体構造解析を行い、IRAK4 を含むシグナル伝達系の作動原理を分子論的に理解し、臨床研究に資する知見を得る事を目的とする。その一環として、本年度は IL-18 受容体による IL-18 の分子認識を解明するために、両者の作る複合体の X 線結晶構造解析を行った。

### B. 研究方法

IL-18 は大腸菌を用いて、IL-18 受容体  $\alpha$  (以下、IL-18R  $\alpha$  とする) の細胞外ドメインは昆虫細胞 Sf9 を用いて発現させ、それぞれ精製した。これら試料を混合しゲル濾過を行うことによって複合体試料を得た。このようにして調製した IL-18/IL-18R  $\alpha$  複合体を結晶化スクリーニングに供した。得られた結晶の回折実験には放射光施設を利用した。

### (倫理面への配慮)

当該分担研究では該当しない。

### C. 研究結果

蒸気拡散法(ハンギングドロップ)を用い、9 mg/mL の蛋白質溶液、リザーバーバッファー、界面活性剤溶

液 (LysoFos Choline 10) を 1:1:0.5 ( $\mu$ L) で混合し 20°C、3 日間静置で 150  $\mu$ m x 500  $\mu$ m 程度の柱状結晶を得た。放射光実験施設 (Spring-8 の BL44XU) にて X 線回折実験を行ったところ、解析可能なデータを得ることができた。このデータに基づき、既に公開されている IL-18/IL-18BP の結晶構造をテンプレートとして分子置換法を行い、立体構造を決定することができた (図 1)。

### D. 考察

IL-18 と IL-18R  $\alpha$  の相互作用に関しては、過去に、IL-18 の各種誘導体を用いて相互作用実験や活性試験が行われており、IL-18 の相互作用面が推測されている (Kato Z. et al., *Nat Struc Biol*, vol. 10, 996 (2003) )。今回得られた IL-18/IL-18R  $\alpha$  複合体の構造に見られる分子界面は、この相互作用実験の結果と一致し

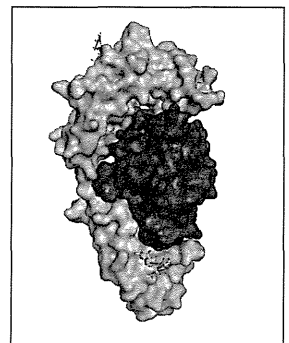


図 1. IL-18 (青) と IL-18R  $\alpha$  (ピンク) 複合体の結晶構造

ている。また、我々が過去に行った溶液 NMR による相互作用解析の結果とも合致した。これらのことから、今回得られた複合体結晶構造は生物学的な意義を持つ構造であると言える。

今回得られた構造を、IL-18 の類縁体である IL-1  $\beta$  とその受容体の複合体の結晶構造 (PDB code: 3040) と比較すると、IL-18 の結合様式は、IL-1  $\beta$  のそれとよく似ていた。しかしながら、IL-18R  $\alpha$  に付加した糖

鎖と IL-18 の間に接触が見られ相互作用していたのに対し、既報の IL-1 $\beta$  と受容体の複合体構造では糖鎖は観測されていない（本研究同様に受容体発現には Sf9 を用いているため、糖鎖は付加されていると思われるが、相互作用がないために電子密度が観測されなかったものと思われる）。従って、IL-18 の場合のみ、糖鎖が相互作用に貢献している可能性が示唆され興味深い。現在、この糖鎖の生物学的な役割についても解析している。

## E. 結論

IL-18 と IL-18R $\alpha$  の複合体の結晶構造を決定した。相互作用様式は IL-1 $\beta$  と受容体のものと類似していたが、糖鎖の役割などに差異が見られた。今回得られた構造に基づいて、IL-18R $\alpha$  による IL-18 の分子認識様式を詳細に解明することができると期待され、炎症性疾患やアレルギーなど、IL-18 の関連する疾病の治療法・治療薬を開発する際に重要な基盤を与えるものである。

## F. 健康危険情報

当該分担研究には該当しない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Muraoka, T., Adachi, K., Ui, M., Kawasaki, S., Sadhukhan, N., Obara, H., Tochio, H., Shirakawa, M., and Kinbara, K. A Structuralized Monodisperse PEG Effectively Suppresses Protein Aggregation. *Angewandte Chemie International Edition*, in press.

2: Igarashi, R., Yoshinari, Y., Yokota, H., Sugi, T., Sugihara, F., Ikeda, K., Sumiya, H., Tsuji, S., Mori, I., Tochio, H., Harada, Y., Shirakawa, M. Real-time background-free selective imaging of fluorescent nanodiamonds in vivo. *Nano Lett.* **12**, 5726-32 (2012).

3: Arita, K., Isogai, S., Oda, T., Unoki, M., Sugita, K., Sekiyama, N., Kuwata, K., Hamamoto, R., Tochio, H.,

Sato, M., Ariyoshi, M., Shirakawa, M. Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**, 12950-12955 (2012).

4: Ohnishi, H., Tochio, H., Kato, Z., Kawamoto, N., Kimura, T., Kubota, K., Yamamoto, T., Funasaka, T., Nakano, H., Wong, R. W., Shirakawa, M., Kondo, N. TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. *PLoS One* **7**, e38423 (2012).

5: Nada, M., Ohnishi, H., Tochio, H., Kato, Z., Kimura, T., Kubota, K., Yamamoto, T., Kamatari, Y. O., Tsutsumi, N., Shirakawa, M., Kondo, N. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Mol Immunol* **52**, 108-116 (2012).

6: Sekiyama, N., Jee, J., Isogai, S., Akagi, K., Huang, T. H., Ariyoshi, M., Tochio, H., Shirakawa, M. NMR analysis of Lys63-linked polyubiquitin recognition by the tandem ubiquitin-interacting motifs of Rap80. *J Biomol NMR* **52**, 339-350 (2012).

### 2. 学会発表

1: 白井 隆弘, 猪股 晃介, 朽尾 豪人, 白川 昌宏: ヘムタンパク質 cytochrome c を用いた in-cell NMR 解析 (口頭発表) 第 35 回分子生物学会年会 2012 年 12 月 11 日 (火) ~14 日 (金) 福岡

2: 村上 晃満, 有田 恭平, 有吉 眞理子, 朽尾 豪人, 白川 昌宏: UHRF2 の SRA ドメインによるメチル化 DNA 認識機構の解明 (ポスター発表) 第 35 回分子生物学会年会 2012 年 12 月 11 日 (火) ~14 日 (金) 福岡

3: 小宮 源之介, 大谷 淳二, 森本 大智, 星野 可奈子, 朽尾 豪人, 白川 昌宏, 有吉 眞理子: HP1 $\alpha$  のフレキシブル N 末端領域によるヒストン H3 結合の調節機構 (ポスター発表) 第 35 回分子生物学会年

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

会 2012年12月11日（火）～14日（金）福岡

4: 森 重之, 吉成 洋祐, 五十嵐 龍治, 外間 進  
悟, 横田 浩章, 朽尾 豪人, 白川 昌宏, 原田 慶  
恵, 池田 和寛, 角谷 均: ナノダイヤモンドを用い  
た光検出磁気共鳴顕微鏡装置の開発と生物試料への  
応用 (口頭発表) 第51回NMR討論会 2012年11  
月8日(木)～10日(土) 名古屋

5: Naotaka Tsutsumi, Takeshi Kimura, Hidenori  
Ohnishi, Zen-ichiro Kato, Hidehito Tochio,  
Naomi Kondo, Masahiro Shirakawa: Recognition of  
interleukin-18 by the receptors studied by NMR  
spectroscopy (Poster presentation) XXVth ICMRBS  
August 19-24, 2012, Lyon, France.

6: Hidehito Tochio: Structure of the  
Ubiquitin-associated (UBA) Domain of p62 and Its  
Interaction with Ubiquitin (Poster  
presentation) 53rd ENC April 15 - 20, 2012, Miami,  
Florida

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし。

## 自然免疫関連分子を標的とした薬剤開発研究

研究分担者 加藤善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 臨床教授

### 研究要旨

自然免疫関連分子における異常は、免疫不全・自己炎症疾患・自己免疫疾患における重要なファクターであるが、その機能異常に伴い、分子標的薬の必要性が高まってきている。本研究では、分子を標的とした低分子薬の開発を行うことを目的とし、IL-18を対象として、立体構造に基づいた分子標的低分子阻害剤の探索を行い、実際に阻害活性をもつ薬剤が得られた。本研究に用いた方法は、他のサイトカインを含めた多くの対象に応用可能であり、今後への展開が期待される。

### 共同研究者

大西秀典(岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)

### A. 研究目的

自然免疫関連分子における異常は、免疫不全・自己炎症疾患・自己免疫疾患における重要なファクターであるが、その機能異常に伴い、分子標的薬の必要性が高まってきている。我々は、これまでに、タンパク分子標的薬としての、完全ヒト配列抗体・内因性阻害タンパク分子の開発などを行ってきている(Hamasaki et al. 2005, Kimura et al. 2008)。本研究では、それらに加え、分子を標的とした低分子薬の開発を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

これまでに我々が決定した IL-18 タンパクの立体構造原子座標 (Kato et al 2003) を用いて、分子ドッキング実験を行い、阻害薬の探索を行う。具体的には、コンピューター内の仮想グリッドを設置して、その中に、IL-18 構造を置き、それに対して、30万分子の低分子3次元構造をドッキングさせ、結合定数の計算を繰り返し行い、もっとも結合力の高いと考えられる分子を抽出した。その後、実際の細胞実験にて、それらの分子についての IL-18 阻害活性を測定した。

### (倫理面への配慮)

該当なし

### C. 研究結果

30万分子の結合実験から、30分子を抽出し、それらの IL-18 阻害活性を比較したところ、4種類において、明らかな阻害活性が得られた。それらの分子について、これまで、IL-18 阻害活性の報告はなく、新規の阻害薬候補と考えられた。

### D. 考察

これまで、IL-18 における低分子阻害剤の発見はなく、新規の薬剤候補が得られたことで、今後の関連疾患の治療に寄与できる薬剤のシードとなり得ると考えられた。

### E. 結論

今回、IL-18を対象として、立体構造に基づいた分子標的低分子阻害剤の探索を行ったが、実際に阻害活性をもつ薬剤を得られた。本研究に用いた方法は、他のサイトカインを含めた多くの対象に応用可能であり、今後への展開が期待される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

加藤善一郎、近藤直実：分子標的治療とその機序．アレルギー疾患の免疫療法と分子標的療法.21-26 診断と

治療社、2012

その近縁疾患. 115-116, 診断と治療社, 2012

Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari YO, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N. Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling. *Mol Immunol.* 52, 108-116, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 129, 578-580, 2012

Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, Kondo N. TRAM Is Involved in IL-18 Signaling and Functions as a Sorting Adaptor for MyD88. *PloS One.* 7, e38423, 2012

Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol.* 32, 221-229, 2012

Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome. *J Clin Immunol.* Epub 2012 sep 27.

加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実: 自己炎症性疾患 1. 自己炎症性疾患 総論. 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 62-66, 診断と治療社, 2012

加藤善一郎, 大西秀典, 近藤直実: 自然免疫不全症 4. ヒトパピローマウイルス易感染症 (WHIM 症候群・疣贅状表皮発育異常症). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症と



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 別紙4

## 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
近藤直実、大西秀典、渡邊倫子	原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	2-31
大西秀典	自己炎症性疾患・自然免疫不全症の病因・病態と診断フローチャート	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	53-59
加藤善一郎、大西秀典、近藤直実	自己炎症性疾患総論	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	62-66
大西秀典	自然免疫不全症総論	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	103-107
加藤善一郎、大西秀典、近藤直実	ヒトパピローマウイルス易感染症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	115-116
久保田一生、山本崇裕、大西秀典	(家族性)単純ヘルペス脳炎	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	117-120
堀友博、大西秀典	慢性皮膚粘膜カンジダ症を伴う免疫不全症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	121-125
堀友博、大西秀典	カンジダ感染と外胚葉異形成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	169-171
寺本貴英、大西秀典、近藤直実	Castleman病	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	185-187
堀友博、大西秀典	症例: 慢性皮膚粘膜カンジダ症(STAT1異常症)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	218-219
大西秀典	易肺炎球菌感染症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	242-243
久保田一生、大西秀典	MEFV遺伝子と炎症性疾患	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	258-259

## 別紙4

大西秀典	免疫異常疾患に対する免疫療法と抗体療法-その3-自己炎症性疾患に対する生物学的製剤	近藤直実	アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療	診断と治療社	東京	2012	136-139
高田英俊	Mydosome異常症 (IRAK4およびMyD88欠損症)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	111-114
高田英俊	Mendel遺伝型マイコプラズマ肺炎易感染症(IL-12、IFN- $\gamma$ 系の異常)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	142-147
高田英俊	症例: IL-1受容体関連キナーゼ4(IRAK4)欠損症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	216-217
高田英俊	免疫不全症-自然免疫不全	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	185-190
井澤和司、西小森隆太、平家俊男	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	73-77
西小森隆太	IL-1受容体アンタゴニスト欠損症	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	93-95
井澤和司、西小森隆太、平家俊男	症例: クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	202-203
谷内江昭宏	家族性地中海熱(FMF)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	67-69
谷内江昭宏	症例: 家族性地中海熱(FMF)	近藤直実/ 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	198

## 別紙4

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S	Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin- associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results).	Clin Exp Rheumatol	in press		2013
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T.	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan.	Mod Rheumatol	in press		2013
Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T.	Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.	Clin Endocrinol	77	628-634	2012
Nanishi E, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Ihara K, Takada H, Shima M, Hara T.	Complete immunotolerance induction after FEIBA prophylaxis in a haemophilia A patient with high-titre inhibitor.	Haemophilia	18	e75-77	2012
Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y,	Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Pediatr Blood Cancer	59	265-270	2012