

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

令和 2 (2000) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告		
多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究	----	1
西田佳弘		
(資料) 多中心性細網組織球症一次・二次調査用紙		
II . 分担研究報告		
1 . 希少がんホットラインにおける多中心性細網組織球症に関する研究	----	6
川井章 加藤陽子		
2 . 多中心性細網組織球症のゲノム解析に関する研究	-----	7
奥野友介 酒井智久 西田佳弘		
(資料) 発表英語論文pdfファイル		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括研究報告書）

「多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究」

研究代表者 西田 佳弘 名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科病院教授

研究要旨

多中心性細網組織球症（MRH）はきわめて希な疾患であり、病態、疫学、治療法、診療担当科などほとんど明らかになっていない。MRH の診療を担当する可能性が高いリウマチ科、皮膚科、整形外科、病理診断科に関して、全国の基幹施設に一次調査を行い、重複症例の可能性はあるが 50 例を超える MRH があることが判明した。患者・家族および診療担当者にとって MRH に関して適切な診療情報を得ることが困難である。国立がん研究センターの希少がんセンターが開設する「希少がんホットライン」に問い合わせのあった件数は 26,000 件を超えるが、その中に多中心性細網組織球症に関する問い合わせは 1 件もなかった。本疾患が腫瘍性疾患、その中でも悪性腫瘍としては認識されていないことが、希少がんとしての問い合わせがなかったことにつながったと考えられた。多中心性細網組織球症（MRH）の分子病態は明らかになっていない。本研究では、代表研究施設で経験した 2 症例に対して、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を実施し、MRH の分子病態を解析した。2 症例においてそれぞれ KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異が検出された。本研究結果は、MRH は腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

秋山 真志・名古屋大学大学院医学系研究科教授

小田 義直・九州大学大学院医学研究院教授

川井 章・国立がん研究センター中央病院科長

奥野 友介・名古屋大学医学部附属病院病院講師

松井 茂之・名古屋大学大学院医学系研究科教授

A. 研究目的

多中心性細網組織球症（以下 MRH）は、きわめてまれな疾患であり、病態、疫学、治療法、診療担当科などほとんど明らかになっていない。本邦における MRH の疫学を調査し、症例数、診療担当科、実施されている治療法、および病態を明らかにすることは診断基準・重症度を決めるだけでなく、適切な治療法の確立と発信、分子病態に基づく新規治療法の開発に寄与する。本研究では、(1) 疫学に関して、MRH を診療する機会があると思われる複数の科に対して基幹施設への全国一次調査の実施とそのデータに基づき二次調査票の作成、(2) 国立がん研究センター、希少がんセンターが開設している希少がんホットラインを通じての MRH 相談件数調査、(3) MRH 症例の病変と血液より遺伝子を抽出し、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を

実施することにより MRH の病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究代表施設の倫理委員会で本疾患の疫学および治療法調査研究の承認を受け、MRH を診療する機会があると思われるリウマチ科、皮膚科、整形外科、病理診断科について全国の基幹施設に一次調査票を送付した。リウマチ科については日本リウマチ学会の教育施設に認定されている 597 施設、皮膚科・整形外科・病理診断科については全国大学病院 80 施設に送付した。一次調査の結果に基づいて、次に送付する二次調査票に記載する内容を検討した。

(2) 国立がん研究センターの希少がんセンターは、すべての希少がんの患者・家族、および担当する医療担当者の情報不足を解消し、最適な診断・治療が受けられる支援をするために「希少がんホットライン」を開設している。2014 年に開設され、そのデータは問い合わせ病名とともにリスト化されている。そのリスト中で、「多中心性細網組織球症」と病名で登録されている件数、内容を明らかにした。

(3) 研究代表施設である名古屋大学で経験した MRH 症例 2 例に対して、遺伝子解析研究の倫理委員会で承認を得、また患者より研究の同意を得た後に、

病変組織および血液より抽出した遺伝子に対して、全エクソームシーケンス (WES) と RNA シーケンスを実施した。また 2 症例について Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を実施した。

(倫理面への配慮)

全国調査については、アンケート返答施設において、既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにし、調査に関する情報の通知または公開を行い、対象者が拒否する機会を保障するために、対象者がアクセスしやすいウェブサイトなどで調査に関する情報公開を行う。希少がんホットラインの診療・相談情報を医学研究に利用する際には、個人情報保護を厳守し、個々の研究は、国の定める研究倫理指針にのっとり研究の計画を立て、各種研究倫理審査委員会で承認をされてから行う。ヒト遺伝子の取り扱いを含む研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。患者のプライバシーの保護等を念頭においたインフォームドコンセントを得た上で研究を実施する。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮する。

C. 研究結果

(1) 一次調査、1 回目の送付での回答施設数はリウマチ科が 318 施設 (53%)、皮膚科は 63 施設 (79%)、整形外科は 59 施設 (74%)、病理診断科は 44 施設 (55%) であった。回答のあった施設中、MRH の診療経験ありと返答のあった施設はリウマチ科 22/318 (6.9%)、皮膚科 13/63 (20.6%)、整形外科 4/59 (6.8%)、病理診断科 9/44 (20%) であった。回答のなかった施設に対して一次調査を再度依頼し、合計 2 回の一次調査により、リウマチ科は 413/597 (69%)、皮膚科は 74/80 (93%)、整形外科は 75/80 (94%)、病理診断科は 55/80 (69%) から回答が得られた。MRH の症例ありと返答のあった施設は、リウマチ科が 25/413 (6.1%)、皮膚科が 14/74 (19%)、整形外科が 5/75 (6.7%)、病理診断科が 14/55 (25%) であった。同一病院で複数科からの重複回答のあった可能性はあるが、一次調査で計 58 例の MRH 症例数があるとの結果となった。症状、担当診療科、診断法、実施した治療法、治療結果などの項目による二次調査票を作成した。

(2) 「希少がんホットライン」の問い合わせリストは 26,000 件以上あり、その中で「多中心性細網組織球症」と病名を名乗っての相談者は 0 名であった。「組織球症」は、約 3~5 名/月いるが、ランゲルハンス組織球症などの他の組織球増殖性疾患であった。

(3) WESの結果、症例1では明らかなドライバー変異

は検出されず、一方症例2ではMAP2K1のin-frame deletionとTET2のnon-sense mutationを検出した。RNAシーケンスにより、症例1で、KIF5BとFGFR1を含む新規のin-frame fusionを検出した。GSEA解析により、症例1ではKIF5B-FGFR1融合タンパク質のチロシンキナーゼ活性上昇を示唆するキナーゼの活性化が、症例2ではMAP2K1によるRAS-MAPKシグナル伝達経路の活性化を示唆するKRASシグナル伝達の上昇が示された。

D. 考察

1937 年以来、MRH は 200~300 例のみが報告されているだけである。一次調査の結果であり、重複報告の可能性はあるが、50 例を超える回答があり、世界最大の症例集積、診療情報収集となる可能性がある。令和 2 年度には二次調査票を送付して、本邦における疫学調査データを構築し、診断基準、重症度の策定を目指す予定である。

MRH は、組織球症の名称が病名に含まれること、多くの臓器が冒される症例があること、難治性症例があること、超希少疾患であることから、患者・家族、医療者が適切な診療方法に関する情報入手することが困難である。その観点から、「希少がんホットライン」への問い合わせがあることを予想していたが、結果は 0 件であった。相談のなかった理由として、MRH が悪性疾患として捉えられず、リウマチ性疾患、関節破壊性の整形外科疾患、皮膚科の非悪性性の疾患と考えられている可能性がある。また、MRH が超希少疾患であるため、適切な診断が下されていない可能性がある。

これまで、MRH の分子病態はよくわかっていなかった。臨床症状が関節リウマチに似ていることから、各種の抗リウマチ薬が使用されてきたが治療抵抗性を示す症例が少なからず存在した。これまで MRH の分子病態を示す解析は実施されていない。2 症例と解析症例数は少ないが、本研究により、MRH が、LCH、エルドハイムチェスター病 (ECD)、および若年性黄色肉芽腫の患者に存在するものと同様の RAS-MAPK 経路またはチロシンキナーゼの異常な活性化によって引き起こされる腫瘍性疾患と見なされるべきであることを示唆している。MRH 患者で検出された KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異は薬物治療が可能であり、FGFR1 または MEK 阻害剤を使用した標的療法は最近 ECD などの他の組織球性疾患で実証されているため MRH に対して有効な治療法となる可能性がある。

E. 結論

国立がん研究センターの希少がんセンターの開設している「希少がんホットライン」の問い合わせ 26,000 件以上の中に、MRH に関する問い合わせはなかった。MRH が腫瘍性疾患、その中でも悪性疾患

としては認識されず、問い合わせがないことにながったと推測された。MRHは腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。今後、分子標的療法を含めたMRHの最適な治療アプローチの研究を進めるべきであることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 1. 論文発表

Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y.

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.

Haematologica. 2019 Jun 6.

pii: haematol.2019.218735.

2. 国際学会発表

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster)

Tomohisa Sakai, Norihiro Murakami, Eisuke Arai, Hideaki Muramatsu, Daisuke Ichikawa, Shuji Asai, Yoshie Shimoyama, Naoki Ishiguro, Yoshiyuki Takahashi, Yusuke Okuno, Yoshihiro Nishida

The CTOS 2019 Annual Meeting

Tokyo (Japan) 2019.11.13-16

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

多中心性細網組織球症（MRH）の一次調査

記載年月日 年 月 日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名： _____

多中心性細網組織球症症例

2010 年以降 1. なし 2. あり→ 例
（うち男性 例）

2019 年 1 年間 1. なし 2. あり→ 例
（うち男性 例）

記入上の注意事項

1. 受診患者数は初診、再診を問わずご記入ください
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけてご返送ください。
3. 後日、各症例について二次調査を行います。合わせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

2020 年 1 月 31 日（金） までにご返送いただければ幸いです。

MRH (多中心性細網組織球症) 二次調査 臨床情報

御施設名

診療科

御担当医

先生

e-mail : _____

TEL : _____

患者イニシャル (名・姓) : _____ 生年月日 (西暦) : _____ / _____ / _____

診断時年齢 : _____ 才 性別 : _____ 診断日 (西暦) : _____ / _____ / _____

前医 : 有 無 前医の診療科 : _____ 前医診断 : _____

病変部位 : 皮膚 (部位 _____) 関節 (すべて記載、左右も _____)

その他 (上記以外すべて記載 _____)

悪性腫瘍の合併 : 有 (疾患名 _____) 無

自己免疫疾患の合併 : 有 (疾患名 _____) 無

症状 : 痛み (部位 _____) 関節機能障害 (部位 _____)

倦怠感 その他 (_____)

画像検査 : 単純 X 線 CT MRI PET その他 (_____)

血液検査 : WBC (_____ / μ l) 血小板数 (_____ / μ l) CRP (_____ mg/dL)

抗 CCP 抗体 (_____ U/ml) 血沈 (_____ mm) リウマトイド因子 (_____ IU/ml)

病理診断 : 有 (採取部位 _____) 無

免疫組織染色 : CD1a (陰性 陽性) CD34 (陰性 陽性) CD207/langerin (陰性 陽性)

CD4 (陰性 陽性) CD11b (陰性 陽性) CD14 (陰性 陽性) CD45/LCA (陰性 陽性)

CD68/KP1 (陰性 陽性) CD68/PGM1 (陰性 陽性) CD163 (陰性 陽性)

CD33 (陰性 陽性) factor XIIIa (陰性 陽性) S100 (陰性 陽性) vimentin (陰性 陽性)

その他特記すべき事項 (_____)

治療法 (NSAID、リウマトレックス、生物学的製剤、免疫抑制剤、抗がん剤など)

1: 治療内容 (_____)

治療期間 (_____) 効果 (_____)

2: 治療内容 (_____)

治療期間 (_____) 効果 (_____)

3: 治療内容 (_____)

治療期間 (_____) 効果 (_____)

4: 治療内容 (_____)

治療期間 (_____) 効果 (_____)

その他、特記すべき事項 (_____)

最終経過観察日 : _____ 最終転帰 : 生存 死亡

死因 : 病原死 その他 (詳細 _____)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担研究報告書）

「希少がんホットラインにおける多中心性細網組織球症に関する研究」

研究分担者 川井 章 国立がん研究センター希少がんセンター長

研究要旨

多中心性細網組織球症はきわめて希な疾患であり、患者・家族および診療担当者にとって適切な診療情報を得ることが困難である。国立がん研究センターの希少がんセンターが開設する「希少がんホットライン」に問い合わせのあった件数は26,000件を超えるが、その中に多中心性細網組織球症に関する問い合わせは1件もなかった。本疾患が腫瘍性疾患、その中でも悪性腫瘍としては認識されていないことが、希少がんとしての問い合わせがなかったことにつながったと考えられた。

A．研究目的

多中心性細網組織球症(以下 MRH)は、きわめてまれな疾患であり、組織球の増殖を伴う疾患であることから、患者・家族、担当する医療者が適切な診療情報を得るために、「希少がんホットライン」を利用している可能性がある。MRH の診療実態と、患者・家族、医療者がどのような情報を求めているかを明らかにするために、「希少がんホットライン」に MRH に関する問い合わせがどの程度あるかを調査した。

B．研究方法

国立がん研究センターの希少がんセンターは、すべての希少がんの患者・家族、および担当する医療担当者の情報不足を解消し、最適な診断・治療が受けられる支援をするために「希少がんホットライン」を開設している。2014年に開設され、そのデータは問い合わせ病名とともにリスト化されている。そのリスト中で、「多中心性細網組織球症」の病名で登録されている件数、内容を明らかにした。

(倫理面への配慮)

希少がんホットラインの診療・相談情報を医学研究に利用する際には、個人情報の保護を厳守し、個々の研究は、国の定める研究倫理指針にのっとり研究の計画を立て、各種研究倫理審査委員会で承認をされてから行う。

C．研究結果

「希少がんホットライン」の問い合わせリストは26,000件以上あり、その中で「多中心性細網組織球症」と病名を名乗っての相談者は0名であった。「組織球症」は、約3~5名/月いるが、ランゲルハ

ンス組織球症などの他の組織球増殖性疾患であった。

D．考察

MRH は、組織球症の名称が病名に含まれること、多くの臓器が冒される症例があること、難治性症例があること、超希少疾患であることから、患者・家族、医療者が適切な診療方法に関する情報を入手することが困難である。その観点から、「希少がんホットライン」への問い合わせがあることを予想していたが、結果は0件であった。相談のなかった理由として、MRH が悪性疾患として捉えられず、リウマチ性疾患、関節破壊性の整形外科疾患、皮膚科の非悪性性の疾患と考えられている可能性がある。また、MRH が超希少疾患であるため、適切な診断が下されていない可能性がある。

E．結論

国立がん研究センターの希少がんセンターの開設している「希少がんホットライン」の問い合わせ26,000件以上の中に、MRH に関する問い合わせはなかった。MRH が腫瘍性疾患、その中でも悪性疾患としては認識されず、問い合わせがないことにつながったと推測された。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担研究報告書）

「多中心性細網組織球症のゲノム解析に関する研究」

研究分担者 奥野友介 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター病院講師

研究要旨

多中心性細網組織球症(MRH)の分子病態は明らかになっていない。本研究では、代表研究施設で経験した 2 症例に対して、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を実施し、MRH の分子病態を解析した。2 症例においてそれぞれ KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異が検出された。本研究結果は、MRH は腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。

A. 研究目的

多中心性細網組織球症（以下 MRH）は特徴的な皮膚病変と進行性破壊性多発関節病変を示すきわめて希な疾患であり、歴史的に関節リウマチに対する治療が実施されることが多い。しかし治療抵抗性の症例があり、MRH がリウマチ性疾患なのか腫瘍性疾患なのか、あるいは他の病態を有するかは不明である。本研究では、MRH 症例の病変と血液より遺伝子を抽出し、Whole exome sequence, RNA シーケンス等を実施することにより MRH の病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究代表施設である名古屋大学で経験した MRH 症例 2 例に対して、遺伝子解析研究の倫理委員会で承認を得、また患者より研究の同意を得た後に、病変組織および血液より抽出した遺伝子に対して、全エクソームシーケンス（WES）と RNA シーケンスを実施した。また 2 症例について Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)を実施した。
(倫理面への配慮)

ヒト遺伝子の取り扱いを含む研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。患者のプライバシーの保護等を念頭においたインフォームドコンセントを得た上で研究を実施する。調査データと、氏名、年齢などの個人データは切り離して管理することにより、個人が特定できないように配慮する。

C. 研究結果

WES の結果、症例 1 では明らかなドライバー変異は検出されず、一方症例 2 では MAP2K1 の in-frame deletion と TET2 の non-sense mutation を検出した。RNA シーケンスにより、症例 1 で、

KIF5B と FGFR1 を含む新規の in-frame fusion を検出した。GSEA 解析により、症例 1 では KIF5B-FGFR1 融合タンパク質のチロシンキナーゼ活性上昇を示唆するキナーゼの活性化が、症例 2 では MAP2K1 による RAS-MAPK シグナル伝達経路の活性化を示唆する KRAS シグナル伝達の上昇が示された。

D. 考察

1937 年以来、MRH は 200～300 例のみが報告されており、MRH の分子病態はよくわかっていなかった。臨床症状が関節リウマチに似ていることから、各種の抗リウマチ薬が使用されてきたが治療抵抗性を示す症例が少なからず存在した。これまで MRH の分子病態を示す解析は実施されていない。2 症例と解析症例数は少ないが、本研究により、MRH が、LCH、エルドハイムチェスター病 (ECD)、および若年性黄色肉芽腫の患者に存在するものと同様の RAS-MAPK 経路またはチロシンキナーゼの異常な活性化によって引き起こされる腫瘍性疾患と見なされるべきであることを示唆している。MRH 患者で検出された KIF5B-FGFR1 融合および MAP2K1 変異は薬物治療が可能であり、FGFR1 または MEK 阻害剤を使用した標的療法は最近 ECD などの他の組織球性疾患で実証されているため MRH に対して有効な治療法となる可能性がある。

E. 結論

本研究結果は、MRH は腫瘍性疾患と考えるべきであり、その治療には化学療法が有用である可能性が示された。今後、分子標的療法を含めた MRH の最適な治療アプローチの研究を進めるべきであることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, **Okuno Y, Nishida Y.**

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.

Haematologica. 2020 Feb; 105(2): e61–e64

doi: 10.3324/haematol.2019.218735

2. 国際学会発表

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis (Poster)

Tomohisa Sakai, Norihiro Murakami, Eisuke Arai, Hideaki Muramatsu, Daisuke Ichikawa, Shuji Asai, Yoshie Shimoyama, Naoki Ishiguro, Yoshiyuki Takahashi, **Yusuke Okuno, Yoshihiro Nishida**

The CTOS 2019 Annual Meeting

Tokyo (Japan) 2019.11.13-16

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a very rare systemic disease, characterized by multiple destructive arthritic and papulonodular skin lesions that can also affect other organs including the lungs and heart.¹ MRH is classified as a group C histiocytosis (cutaneous and mucocutaneous histiocytosis)² with typical histopathological findings such as histiocytic infiltration, particularly of multinucleated giant cells with eosinophilic cytoplasm. From the first report in 1937, only 200-300 cases of MRH have been reported, and the molecular pathogenesis of MRH remains poorly understood. Given that its clinical manifestations are similar to those of rheumatoid arthritis (RA), it has been suspected that MRH is an autoimmune or inflammatory disease, and treatments similar to those for RA, including administration of corticosteroids, methotrexate, bisphosphonates, and several biological anti-inflammatory agents (etanercept, adalimumab, and infliximab), have been tried.^{3,4} Although spontaneous remission is occasionally observed during the first ten years after diagnosis, functional prognosis is usually poor; joint replacement surgery has often been required because of the progression of destructive arthritis, and current treatment is inadequate, especially in severe cases.⁴ In this study, we performed a comprehensive genetic analysis in two MRH patients to help elucidate its molecular pathogenesis.

We studied specimens from two patients with MRH and from 13 patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). One of our patients with MRH has been reported elsewhere.⁵ Patients provided written informed consent. The Ethics Committee of the Nagoya University Graduate School of Medicine approved this study, which was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. We performed whole-exome sequencing (WES) and RNA sequencing in two patients with MRH. We performed PCR-amplicon-based targeted deep sequencing covering *BRAF* and *MAP2K1*, and RNA

sequencing in 13 patients with LCH. Details of these analyses are provided in the *Online Supplementary Methods*.

A 60-year old female (unique patient number 1, UPN1) visited our hospital because of multiple skin lesions that had first appeared when she was 52 years old. She had a history of breast cancer at the age of 48. Her family history was unremarkable. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography (PET) showed the accumulation of FDG in the polyarticular lesions of bilateral upper and lower extremities (Figure 1A). The histological findings of periarticular lesions showed infiltration of histiocytes and multinucleated giant cells (Figure 1C). Immunohistochemical analysis showed CD68 was positive in these cells, whereas LCH markers such as CD1a and Langerin were negative. No abnormalities were revealed in her blood test results, and no blasts appeared in her peripheral blood (*Online Supplementary Table S1*). We diagnosed the patient as having MRH based on the clinical and pathological features.

UPN2 was a 39-year old male who visited our hospital because of disturbances in his daily activities caused by polyarticular nodular lesions and arthralgia in addition to multiple skin lesions (erythematous papules) (*Online Supplementary Figure S1*).⁵ He had no remarkable family history. At the age of 30, abnormal chest shadows were found on X-ray images at routine medical examination. A bronchoscopic biopsy revealed the infiltration of histiocytic cells. The disease was followed up without any intervention because of the lack of subjective symptoms. FDG-PET showed abnormal accumulation of FDG in the large and small joints of the body (including phalangeal joints) (Figure 1). We performed a biopsy of a periarticular lesion of the left elbow and diagnosed him as having MRH based on the typical histological findings similar to those of UPN1 (Figure 1C).

We performed WES using biopsy specimens containing histiocytic cells and peripheral blood mononuclear cells derived from the two patients with MRH. We identified eight non-synonymous somatic mutations in the histiocytic cells of each specimen, which were suggestive of clonal expansion (Table 1). While to the best of our

Table 1. Somatic mutations in multicentric reticulohistiocytosis.

UPN	Gene	Nucleic acid change	Amino acid change	VAF
UPN1	<i>TRPV3</i>	c.916G>A	p.V306M	0.15
UPN1	<i>BEND2</i>	c.1069G>A	p.V357I	0.13
UPN1	<i>PANK4</i>	c.512C>T	p.P171L	0.12
UPN1	<i>NOX1</i>	c.107C>T	p.A36V	0.12
UPN1	<i>CLUH</i>	c.713A>T	p.Y238F	0.11
UPN1	<i>ADH7</i>	c.811G>A	p.G271S	0.09
UPN1	<i>AKAP1</i>	c.335C>G	p.P112R	0.09
UPN1	<i>DOCK1</i>	c.689A>G	p.K230R	0.02
UPN2	<i>CDK2</i>	c.431C>G	p.P144R	0.13
UPN2	<i>TET2</i>	c.2890C>T	p.Q964*	0.12
UPN2	<i>SYNE1</i>	c.12137C>T	p.T4046M	0.11
UPN2	<i>MAP2K1</i>	c.305_310delAGATCA	p.103_104delIK	0.07
UPN2	<i>LIPG</i>	c.1276C>A	p.L426M	0.04
UPN2	<i>ZNF233</i>	c.16-2A>T	(exon 3)	0.04
UPN2	<i>LRIG2</i>	c.1576G>C	p.D526H	0.02
UPN2	<i>OTOF</i>	c.3614C>T	p.A1205V	0.02

*Mutations for which identical mutations were reported as drivers in the literature or databases. UPN: unique patient number; VAF: variant allele frequency.

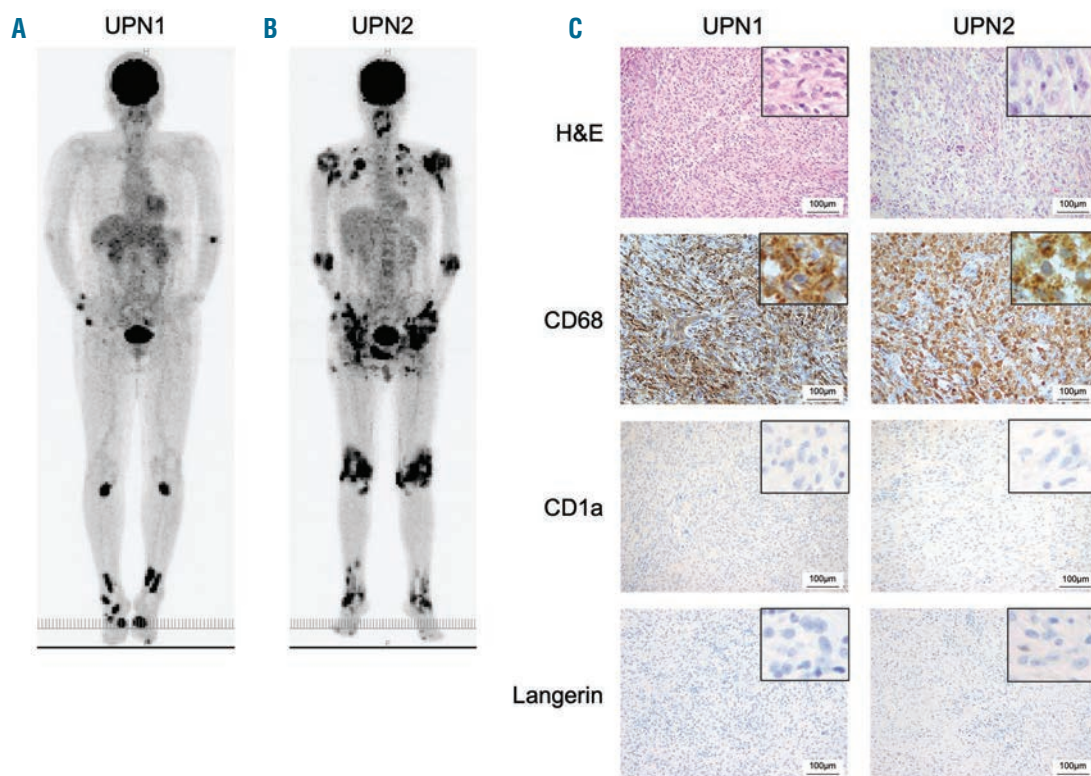


Figure 1. Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) and histopathological findings of patients with multicentric reticulohistiocytosis (MRH). (A and B) FDG-PET images of Patient 1 (UPN1) (A) and Patient 2 (UPN2) (B). (C) Histopathological and immunohistochemical analyses of biopsy samples. Each inset shows higher magnification. H&E: Hematoxylin & Eosin.

knowledge UPN1 carried no identifiable driver point mutations, we detected an in-frame deletion of *MAP2K1* (encoding dual specificity mitogen-activated protein kinase 1, or MEK1, c.305_310delAGATCA, p.103_104delIK) and a nonsense mutation of *TET2* (encoding methylcytosine dioxygenase TET2, c.2890C>T, p.Q964*) in UPN2. The *MAP2K1* mutation was located in the protein kinase domain of *MAP2K1*, and identical mutations have been reported as gain-of-function driver mutations in melanoma.⁶ Taken together, the presence of driver and non-driver mutations suggested neoplastic clonal proliferation of histiocytic cells in MRH.

We identified a novel in-frame fusion involving *KIF5B* (encoding kinesin-1 heavy chain) and *FGFR1* (encoding fibroblast growth factor receptor 1 tyrosine kinase) in UPN1 (Figure 2A, *Online Supplementary Table S2* and *Online Supplementary Figure S3*) by RNA sequencing. The fusion protein contained the dimerization domain derived from *KIF5B*, which is known to activate RET (*KIF5B-RET*)⁷ or ALK (*KIF5B-ALK*)⁸ tyrosine kinases, and the tyrosine kinase domain derived from *FGFR1*, which drives breast cancer (*ERLIN2-FGFR1*),⁹ lung squamous cell carcinoma (*BAG4-FGFR1*),⁹ and hematologic malignancies (*BCR-FGFR1*).¹⁰ This protein structure strongly suggests gain-of-function tyrosine kinase activity, and we analyzed the differential gene expressions between UPN1 and UPN2 to examine the function of the *KIF5B-FGFR1* fusion protein. We found 69 and 191 genes significantly over-expressed in UPN1 and UPN2 with adjusted *P*-values <0.1, respectively (*Online Supplementary Table S3*). A gene set enrichment analysis revealed marked enrichment of genes up-regulated in response to tyrosine

kinase activation in UPN1, suggesting upregulation of tyrosine kinase activity of the *KIF5B-FGFR1* fusion protein. On the other hand, UPN2 showed enrichment of genes up-regulated in KRAS signaling, indicating the activation of RAS-MAPK signal transduction pathway by the mutated *MAP2K1* (Figure 2B and C).

Because patients with MRH harbored a *MAP2K1* mutation similar to that observed in patients with LCH, and an *FGFR1* tyrosine kinase fusion, which had not been reported in LCH, we guessed that the tyrosine kinase fusions like the *KIF5B-FGFR1* might be present in LCH. To test this hypothesis, we performed a mutational analysis including targeted deep sequencing and RNA sequencing in 13 patients with LCH (*Online Supplementary Table S4*). Among 13 patients, eight and two harbored a *BRAF* p.V600E mutation and a *MAP2K1* p.102_103delEI mutation, respectively. The remaining three patients carried no *BRAF* mutations, *MAP2K1* mutations, or fusion genes.

When the expression profiles were compared between MRH and LCH, LCH showed upregulation of the genes associated with maturation of dendritic cells in response to inflammatory signals (LINDSTEDT_DENDRITIC_CELL_MATURATION_A and LINDSTEDT_DENDRITIC_CELL_MATURATION_B) (*Online Supplementary Table S5* and *Online Supplementary Figure S4*). This finding suggests that the source of tumor cells in MRH might be different from that in LCH, in which marked enrichment of genes associated with DC progenitors and late DC has been reported.¹¹

The mutational analysis in our study suggests that MRH should be considered a neoplastic disease caused by the activation of the RAS-MAPK pathway similar to

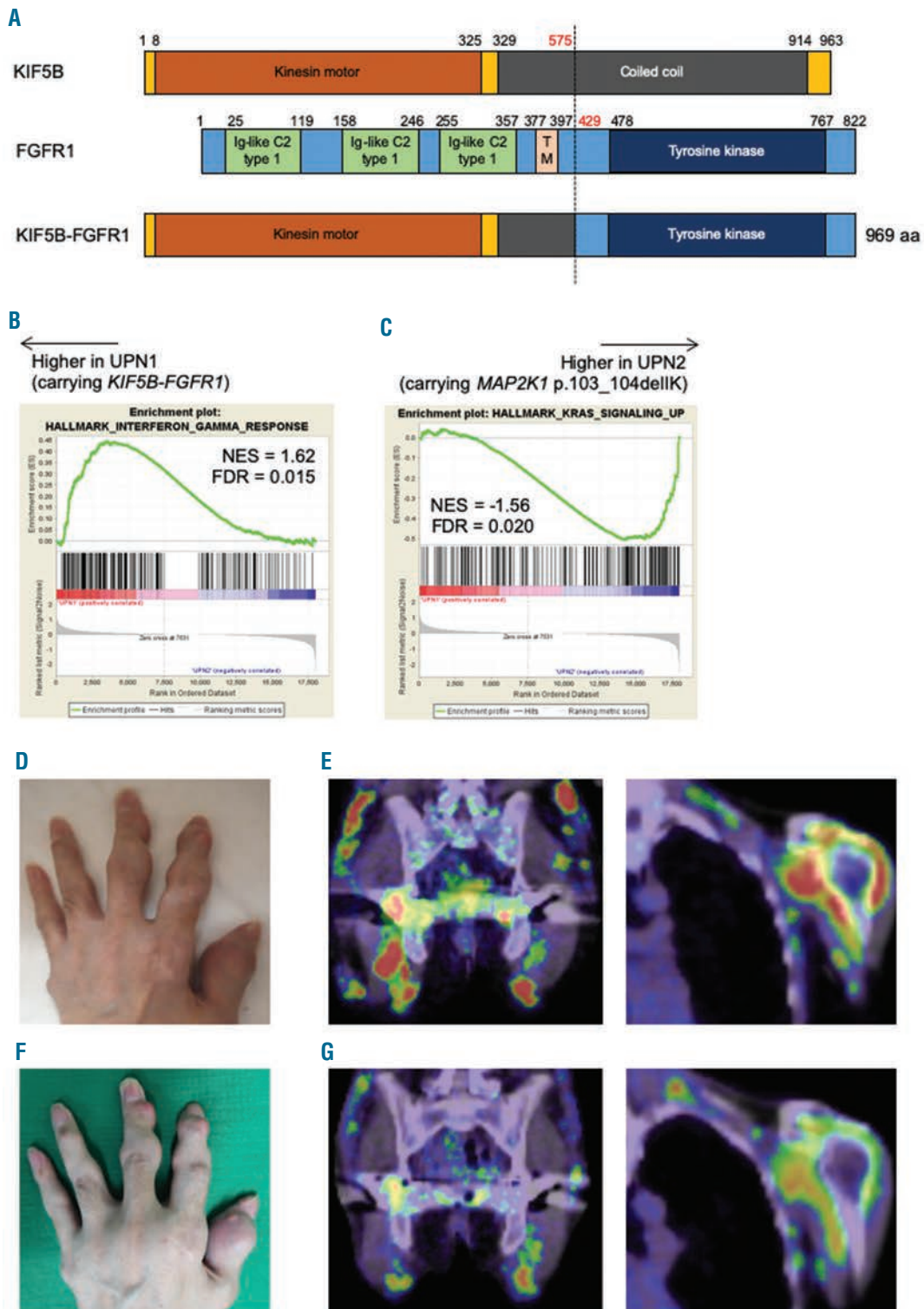


Figure 2. Genetic lesions and treatment response in patients with multicentric reticulohistiocytosis (MRH). (A) Structure of predicted KIF5B-FGFR1 fusion protein. Numbers indicate amino acid residues. Kinesin motor: kinesin motor domain; coiled coil: coiled coil domain; Ig-like C2 type1: immunoglobulin-like C2-type1 domain; TM: transmembrane domain. (B and C) Gene set enrichment analysis comparing the expression profiles obtained from Patient 1 (UPN1) and Patient 2 (UPN2). The genes in the HALLMARK_INTERFERON_GAMMA_RESPONSE gene set were up-regulated in UPN1, whereas those in the HALLMARK_KRAS_SIGNALING_UP were up-regulated in UPN2. NES: normalized enrichment score; FDR: false discovery rate. (D and F) Picture of the left hand of UPN2 before (D) and after (F) chemotherapy showing shrinkage of the periarthral masses, a reduced redness of the skin, and increased wrinkles in the joints. (E and G) Positron emission tomography-computed tomography findings of periarthral lesions of pelvis and left shoulder in UPN2 before (E) and after (G) chemotherapy.

that present in patients with LCH, Erdheim-Chester disease (ECD), and juvenile xanthogranuloma, all of which are classified as L group or C group histiocytosis.¹¹ We hypothesized that chemotherapy resembling that for LCH might be effective in these patients, and upon approval by our institutional review board, we performed chemotherapy used for LCH (JLSG-02 induction A chemotherapy) (Online Supplementary Table S6) to patient UPN2 who harbored *MAP2K1* and *TET2* mutations in his histiocytes.

The patient's disease had been resistant to RA-like immunosuppressive therapies, and he had undergone total joint replacements of the left knee and bilateral hips because of intractable pain emanating from destructive arthritis. After starting chemotherapy, the periarticular masses gradually decreased in size and became soft (Figure 2D and F) and the subjective symptoms including the right knee pain improved. As a result of this response, the patient's right knee did not require the joint replacement surgery that had been considered inevitable before starting chemotherapy. Moreover, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scan after the treatment showed decreased metabolic activity of tumorous and inflammatory cells (Figure 2E and G). The maximum standardized uptake value (SUVmax) of the right femoral mass decreased from 15.11 to 6.89. However, we had to stop the treatment course because of peripheral neuropathy and reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) that were thought to be chemotherapy adverse-associated events.

Our results suggest that MRH is not an autoimmune or an inflammatory disease but a neoplastic one that may be caused by an aberrant activation of the RAS-MAPK pathway or tyrosine kinases. Both pathways are implicated in the molecular pathogenesis of several histiocytic neoplasms.¹¹ Both genetic alterations detected in the patients with MRH (*KIF5B-FGFR1* fusion and *MAP2K1* deletion) are druggable, and targeted therapies using FGFR1 or MEK inhibitors may be effective treatments for patients with MRH, as their efficacies have been recently demonstrated in other histiocytic diseases such as ECD.¹¹

In current clinical practice, the diagnosis of MRH is completely based on clinical presentation and not on genetic abnormalities. Because our study is limited in terms of the number of patients, the genetic background of MRH still needs to be explored. Further identification of mutations in MRH will clarify the relationships with other hematologic malignancies that share similar mutations with MRH, including myeloproliferative neoplasm or acute leukemia with *FGFR1* rearrangement.¹²

On the basis of the results of our mutational analysis, we administered chemotherapy therapy similar to that used to treat LCH in a patient with the *MAP2K1* mutation. Although we had to stop the chemotherapy because of adverse events (peripheral neuropathy and RCVS), especially attributed to vincristine,¹³ we observed improvement in both subjective and objective symptoms, and we think our patient had a partial but clinically substantial good response.

In summary, our results indicate that MRH should be considered a neoplastic disease and suggest promising effects of chemotherapy for its treatment. Further studies are warranted to contribute to the development of optimal therapeutic approaches for MRH, possibly including molecular targeted therapies.

Norihiro Murakami,^{4,*} Tomohisa Sakai,^{2,*} Eisuke Arai,² Hideki Muramatsu,⁴ Daisuke Ichikawa,¹ Shuji Asai,² Yoshie Shimoyama,³ Naoki Ishiguro,² Yoshiyuki Takahashi,¹

Yusuke Okuno^{4,*} and Yoshihiro Nishida^{5,**}

*NM and TS contributed equally to this work. **YO and YN contributed equally to this work as co-senior authors.

¹Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine; ²Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine; ³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital; ⁴Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital and ⁵Department of Rehabilitation, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

Acknowledgments: the authors acknowledge all clinicians (particularly Drs Nakano and Hirata for providing the data of pre-referral hospital), the patients, and their families. The authors thank Ms. Yoshie Miura, Ms. Yuko Imanishi, and Ms. Hiroe Namizaki for their valuable assistance. The authors acknowledge the Division for Medical Research Engineering at the Nagoya University Graduate School of Medicine for providing technical support, and the Human Genome Center, Institute of Medical Science, the University of Tokyo (<http://sc.hgc.jp/shirokane.html>) for providing super-computing resources.

Correspondence: YOSHIHIRO NISHIDA

ynishida@med.nagoya-u.ac.jp

doi:10.3324/haematol.2019.218735

Information on authorship, contributions, and financial & other disclosures was provided by the authors and is available with the online version of this article at www.haematologica.org.

References

- Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):524-531.
- Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672-2681.
- Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. Multicentric Reticulohistiocytosis: a Rare Yet Challenging Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):281-289.
- Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. *Springerplus.* 2016;5:180.
- Nishida Y, Asai S, Arai E. Multicentric reticulohistiocytosis misdiagnosed as tenosynovial giant cell tumour. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug 11. [Epub ahead of print]
- de Unamuno Bustos B, Murria Estal R, Perez Simo G, et al. Towards Personalized Medicine in Melanoma: Implementation of a Clinical Next-Generation Sequencing Panel. *Sci Rep.* 2017;7(1):495.
- Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012;18(3):375-377.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. *KIF5B-ALK*, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3143-3149.
- Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(6):636-647.
- Demiroglu A, Steer EJ, Heath C, et al. The t(8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to FGFR1: transforming activity and specific inhibition of FGFR1 fusion proteins. *Blood.* 2001;98(13):3778-3783.
- Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016;6(2):154-165.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
- Sankhe S, Kamath N, Sahu A. A rare case of chemotherapy induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient of acute lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(4):1012-1014

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, Nishida Y	Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis	Haematologica	105(2)	e61-e64	2020

令和 2年 3月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 医学部附属病院長

氏名 小寺 泰弘 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・病院教授
(氏名・フリガナ) 西田佳弘・ニシダヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

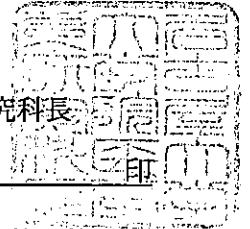
令和 2年 3 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 門松 健治



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 秋山 真志・アキヤマ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人九州大学
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 久保 千春



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 小田 義直 (オダ ヨシナオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

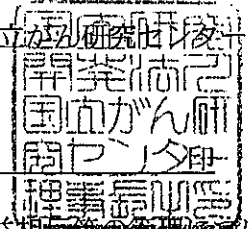
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 中釜 斉



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科・科長
 (氏名・フリガナ) 川井 章 (カワイ アキラ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

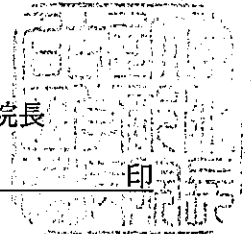
令和 2年 3月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 医学部附属病院長

氏名 小寺 泰弘



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・病院講師
(氏名・フリガナ) 奥野友介 (オクノ ユウスケ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 3月 27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 門松 健治



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 多中心性細網組織球症の疫学および治療法に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 松井 茂之・マツイシゲユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。