

despite persistent defective B cells after HLA identical transplantation. Further study is necessary to answer these questions and to develop better strategy of transplantation for SCID.

---

## X連鎖リンパ増殖症候群の簡易診断法の開発

篠崎 健太郎 (富山医科薬科大学小児科)  
金 兼 弘 和 (富山医科薬科大学小児科)  
松 倉 裕 喜 (富山医科薬科大学小児科)  
宮 脇 利 男 (富山医科薬科大学小児科)

X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP/Duncan病) の責任遺伝子が1998年にSAP/SH2D1Aと同定された。XLPは致死性的伝染性単核症をきたすことで知られているが、悪性リンパ腫、異常免疫グロブリン症で発症することもあり、必ずしも特異的な臨床像をとるものではない。本邦では現在まで9家系13名 (生存4名) のXLP患者が同定されているが、明らかな家族歴がない場合には、XLPの診断がついていない可能性がある。我々は簡易診断法として、XLA等でおこなわれてきたフローサイトメトリーによる方法をXLPにおいても試みた。新たに抗SAPモノクローナル抗体を作成し、この抗体を用いてCD3陽性細胞内のSAP蛋白の発現を解析した。その結果、解析をおこなった3家系 (部分欠損, ミスセンス変異, ナンセンス変異) 4名全てのXLP患者において、末梢血CD3陽性細胞におけるSAP蛋白発現の低下をフローサイトメトリーにより確認できた。この方法は、XLP患者の簡易診断法として有用であると考えられる。

### 【はじめに】

X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) は、1975年にPurtiloらがリンパ増殖性免疫不全症: Duncan病を報告したのが最初である<sup>1)</sup>。主な臨床的表現型として、致死性的伝染性単核症が約6割、悪性リンパ腫、異常免疫グロブリン症がそれぞれ約3割に見られる。長らく不明であった責任遺伝子は、1998年に3つのグループが明らかにした。CoffeyとNicholsのグループはそれぞれpositional cloningにより候補遺伝子を絞り込み、SH2ドメインを有する分子をコードする遺伝子SH2D1A/DSHPとして同定したが<sup>2,3)</sup>、SayosらはfunctionalにcloningによりSLAM (CD150) に作用する分子 (SLAM-associated protein) を同定し、その遺伝子SAPが、実はXLPの責任遺伝子であることを明らかにした<sup>4)</sup>。SAP分子は、SLAMの他に2B4, Dok1などとの相互作用が知られ、T細胞やNK細胞の細胞内シグナル伝達における調節因子と考えられている。

### 【目的】

XLPの頻度は男児100万人に1人といわれ、非常に稀な疾患で、明らかな家族歴がない場合には診断が困難である。簡易診断法として、これまでXLAで行ってきたフローサイトメトリーによる方法<sup>5)</sup>を、XLPにおいても確立することを考えた。

### 【方法】

まず、抗SAPラットモノクローナル抗体を作成した。SAP-GST融合蛋白を抗原として、ラットリンパ節法により、ウェスタンブロットに使用可能な複数のクローン (KST1, 3, 5, 6, 12) を得た。得られた抗体を用いて、フローサイトメトリーによる細胞内SAP蛋白発現の評価をおこなった。フローサイトメトリー解析はトリトンXで細胞膜透過性を高めた後、細胞内SAP蛋白を染色して行った。5つのクローンのうちフローサイトメトリーで使用可能なクローンはKST3のみで、以後、解析はすべてKST3でおこなった。

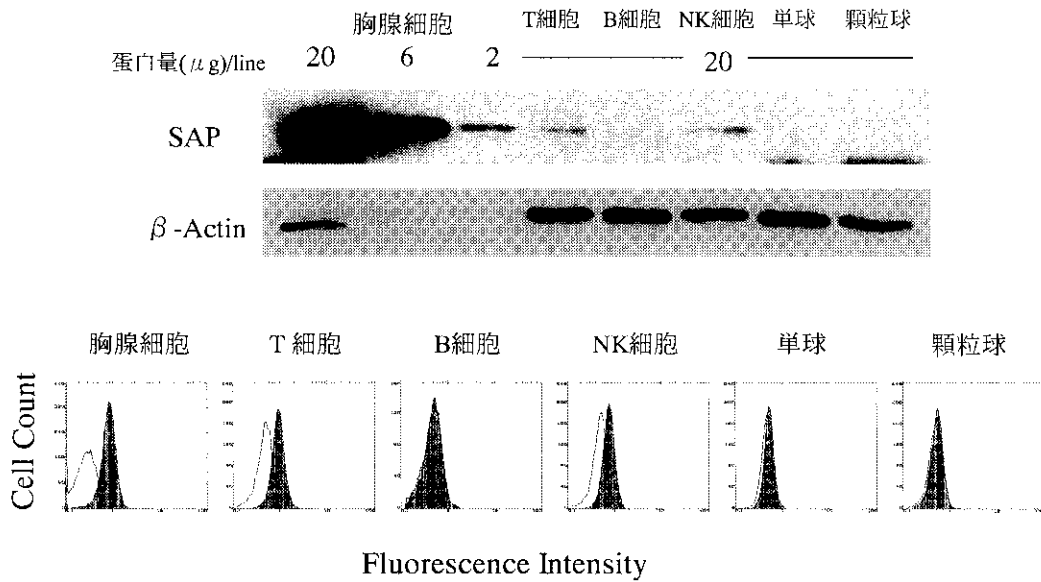


図1 胸腺細胞および末梢血白血球分画におけるSAP蛋白の発現  
 上段：セルソーティング等により得た細胞のlysateをモノクローナル抗体KST3でプロットし、SAP蛋白の発現をみた。  
 下段：細胞内SAP蛋白の発現をKST3を用いてフローサイトメトリーにより解析した。破線はコントロール抗体、影の部分がKST3による染色を示す。

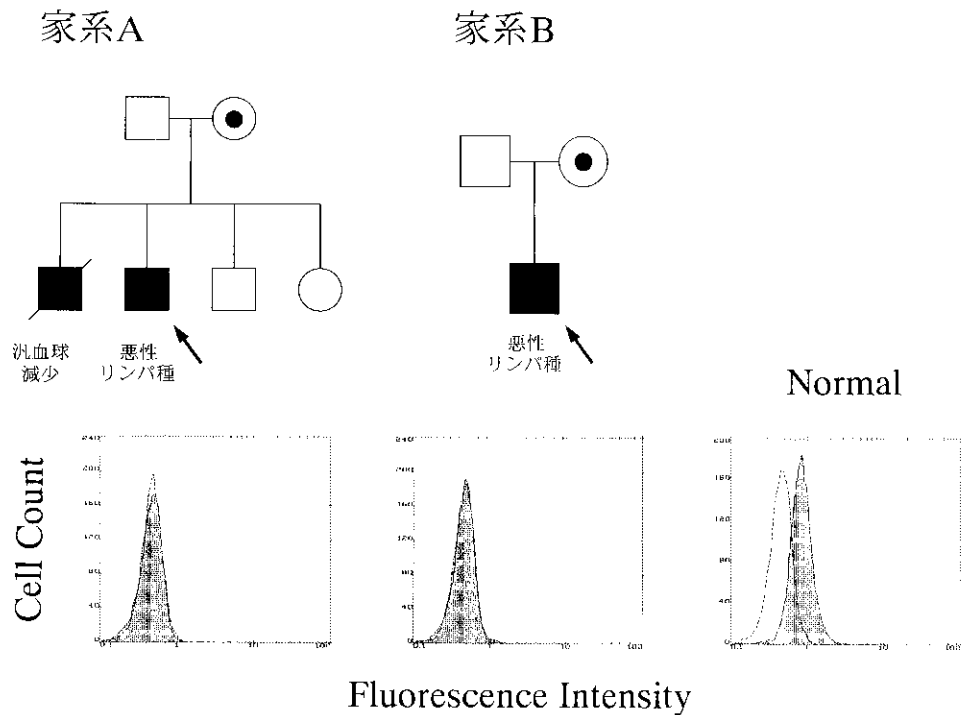


図2 フローサイトメトリーによるXLP患児の解析  
 末梢血単核球を分離し、CD3陽性細胞における細胞内SAP蛋白の発現を解析した。右側に、正常コントロールを示す。

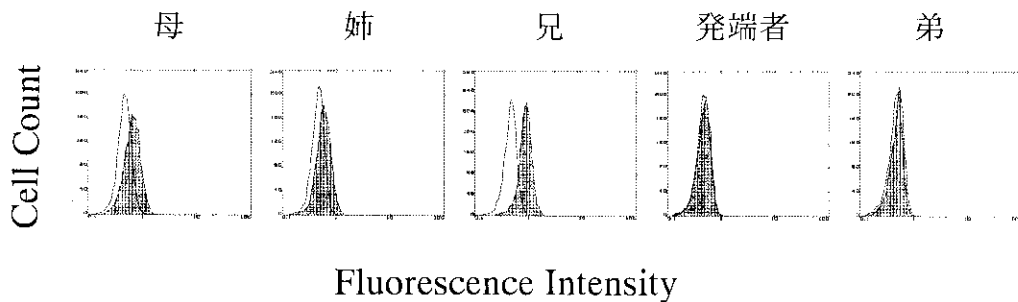


図3 家系C：XLPの疑われる患児（発端者）とその家族の解析  
CD3陽性細胞におけるSAP蛋白の発現をフローサイトメトリーにて解析した。

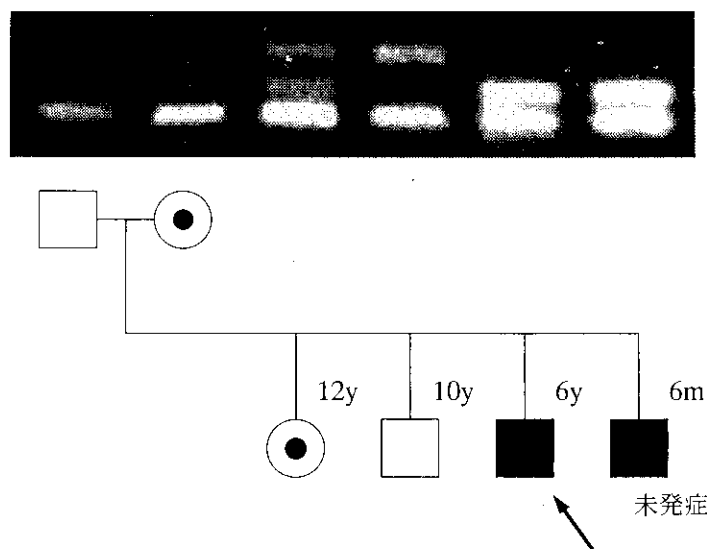


図4 家系Cにおける遺伝子解析  
Exon 2のPCR産物をDde<sub>1</sub>で処理しアガロースゲルで泳動したRFLP解析の結果

【結果】

得られた抗体は、GST-SAP融合蛋白には反応するが、GST単独には反応せず、T細胞株Jurkat、NK細胞株YT、末梢血単核球で、14kDのバンドとして検出された。B細胞では発現がみられないと報告されており、B細胞株IM9では検出されなかった。KST3によるウェスタンブロットとフローサイトメトリーにおいて、SAP蛋白は、末梢血T細胞、NK細胞での発現を認めましたが、B細胞には発現がみられなかった。また、胸腺では非常に強く発現していた(図1)。

次にXLP患者の末梢血検体におけるSAP蛋白の発現を解析した(図2)。家系Aはエキソン1部分

欠損、家系Bはミスセンス変異Gly49→Valの家系である。両家系とも、患者でのCD3陽性細胞におけるSAP蛋白発現低下を認めた。興味深いことに、保因者である母親ではSAP蛋白発現はモザイクパターンはとらず、正常者に比し発現が弱いという結果であった。

家系Cでは、遺伝子解析に先立ちフローサイトメトリーによる解析を行い得た。発端者はEBウイルス感染を契機に、汎血球減少をきたし、その後寛解したが、次第に低ガンマグロブリン血症に陥った。家族歴はないが、臨床的にXLPが疑われ、依頼されて当教室で解析した。フローサイトメトリーによる末梢血CD3陽性細胞におけるSAP蛋白

の発現の解析では、発端者とまだ無症状である6カ月の乳児である弟が発現が低下していた(図3)。兄は正常と考えられ、母親、姉は発現がやや弱いことから保因者と疑われた。

続いておこなった遺伝子検査で、患児ではArg55のストップコドンへの変異を認めた。この変異は欧米、本邦ともに頻度が高く、ホットスポットを形成している<sup>6)</sup>。この変異により新たにDde I サイトが生じ、Dde I を用いたRFLP解析が可能で、患者では正常より短いDNA断片が出現し、保因者では正常なバンドと短いバンドの両方が検出される。結果から、フローサイトメトリーによる解析の結果は正しく、発端者と弟が患者で、母親と姉が保因者であることが確認された(図4)。ウェスタンブロットでも発端者と弟ではSAP蛋白を検出できなかった。

#### 【考案】

SAP遺伝子変異は、現在までに89家系のXLPから56の異なる変異の報告があり、その部位は翻訳領域、非翻訳領域に広く分布する<sup>6)</sup>。本邦では、須磨崎、金兼らにより、重症EBウイルス感染をきたした症例の中から9家系13名のXLPが見つまっている(投稿中)。

XLPのSAP蛋白レベルでの患者診断は、ポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロットによる方法が報告されているが<sup>7)</sup>、モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーによる方法は報告されていない。XLAでは、当教室ですでに約120例が解析されており、フローサイトメトリーにより98%診断が可能である(金兼ら、投稿中)。今回我々は部分欠損、ミスセンス変異、ナンセンス変異においてSAP蛋白発現が患者で低下していることを示したが、わずか3家系においてであり、さらに多くの例での解析が必要である。また、作成したモノクローナル抗体がSAP分子のどの部位を認識しているかの検討も必要であろう。

#### 【まとめ】

X連鎖リンパ増殖症候群(XLP)の責任蛋白SAPに対するラットモノクローナル抗体を樹立した。

このモノクローナル抗体 KST3はウェスタンブロット、フローサイトメトリーで使用可能であった。

SAP蛋白は末梢血T細胞、NK細胞に発現し、胸腺細胞では非常に強い発現を認めた。

XLP3家系(部分欠損、ミスセンス変異、ナンセンス変異)において、フローサイトメトリーによる末梢血CD3陽性細胞中のSAP蛋白発現解析を行い、患者のSAP蛋白欠損を評価し得た。この簡易的な方法によりXLP患者のスクリーニングが可能であると考えられる。

重症EBウイルス感染症、若年発症の悪性リンパ腫、原因不明の低ガンマグロブリン血症などは、XLPの可能性があり、スクリーニングの対象としたい。今後検討症例を増やしていきたいと考えている。

#### 【文献】

- 1) Purtilo DT, Cassel CK, Yang JP, Harper R : X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease) . *Lancet* 26 : 935-940, 1975
- 2) Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. : Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 20 : 129-135, 1998
- 3) Nichols KE, Harkin DP, Levitz S, et al. : Inactivating mutations in an SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 13765-13770, 1998
- 4) Sayos J, Wu C, Morra M, et al. : The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 395 : 462-469, 1998
- 5) Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. : Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 91 : 595-602, 1998
- 6) Sumegi J, Huang D, Lanyi A, et al. : Correlation of mutations of the SH2D1A gene and epstein-barr

virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 96 : 3118-3125, 2000

Diagnosis of X-linked lymphoproliferative disease by analysis of SLAM- associated protein expression. *Eur J Immunol.* 30 : 1691-1697, 2000

7) Gilmour KC, Cranston T, Jones A, et al. :

## Development of a simple diagnosis of X-linked lymphoproliferative syndrome

Kentaro Shinozaki, Hirokazu Kanegane, Hiroyoshi Matsukura, Toshio Miyawaki

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) gene was identified as *SAP/SH2D1A* in 1998. XLP is clinically manifested by fatal infectious mononucleosis, malignant lymphoma, dysgammaglobulinemia or aplastic anemia. To develop a simple and rapid method for detection of XLP patients, we newly established an anti-SAP rat monoclonal antibody, which was suitable for a flow cytometric analysis of cellular SAP expression. When SAP expressed in T cells was analysed by a flow cytometry using this antibody, the deficiency status of SAP protein expression was demonstrable in all of 3 XLP families. A flow cytometric analysis of XLP with identified SAP mutations using our antibody must be useful in clinical diagnosis of XLP, especially of the sporadic case.

---

#### IV. 発表文献リスト

## 研究成果の刊行に関する一覧

(小宮山 淳)

1. Hokibara S, Agematsu K, Komiyama A: B cell development and primary immunodeficiencies with hypogammaglobulinemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 48:267, 2000.
2. Ichikawa M, Koh CS, Inoue A, Tsuyusaki J, Yamazaki M, Inaba Y, Sekiguchi Y, Itoh M, Yagita H, Komiyama A: Anti-IL-12 antibody prevents the development and progression of multiple sclerosis-like relapsing--remitting demyelinating disease in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide. *J Neuroimmunol* 102:56, 2000.
3. Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, Hokibara S, Nagumo H, Yamada S, Kobayashi N, Komiyama A: Effects of theophylline on human eosinophil functions: comparative study with neutrophil functions. *J Leukoc Biol* 68:194, 2000.
4. Ikeno K, Koike K, Takeshita A, Shinjo K, Higuchi T, Nakabayashi T, Akanuma S, Hizume K, Ishiguro A, Ogami K, Kato T, Miyazaki H, Ohno R, Komiyama A: Stressful delivery influences circulating thrombopoietin (TPO) levels in newborns: possible role for cortisol in TPO-mpl binding. *Early Hum Dev* 58:225, 2000.
5. Sawai N, Koike K, Mwamtemi HH, Ito S, Kurokawa Y, Sakashita K, Kinoshita T, Higuchi T, Takeuchi K, Shiohara M, Kamijo T, Higuchi Y, Miyazaki H, Kato T, Kobayashi M, Miyake M, Yasui K, Komiyama A: Thrombopoietin enhances neutrophil production by bone marrow hematopoietic progenitors with the aid of stem cell factor in congenital neutropenia. *J Leukoc Biol* 68:137, 2000.
6. Nakane T, Kubota T, Fukushima Y, Hata Y, Ishii J, Komiyama A: Opitz trigonocephaly (C)-like syndrome, or Bohring-Opitz syndrome: another example. *Am J Med Genet* 92:361, 2000.
7. Kanegane H, Tsukada S, Iwata T, Futatani T, Nomura K, Yamamoto J, Yoshida T, Agematsu K, Komiyama A, Miyawaki T: Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 120:512, 2000.
8. Tamura A, Mori T, Hara Y, Komiyama A: Preperitoneal fat thickness in childhood obesity: association with serum insulin concentration. *Pediatr Int* 42:155, 2000.
9. Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, Komiyama A: CD27: a memory B-cell marker. *Immunol Today* 21:204, 2000.
10. Kinoshita T, Koike K, Mwamtemi HH, Ito S, Ishida S, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Higuchi T, Takeuchi K, Sawai N, Shiohara M, Kamijo T, Kawa S, Yamashita T, Komiyama A: Retinoic acid is a negative regulator for the differentiation of cord blood-derived human mast cell progenitors. *Blood* 95:2821, 2000.
11. Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, Hokibara S, Nagumo H, Nakazawa T, Komiyama A: Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukoc Biol* 67:529, 2000.
12. Tamura A, Mori T, Komiyama A: Unfavorable lipid profiles in mild obesity with excess body fat percentage. *Pediatr Int* 42:8, 2000.

(岩田 力)

1. 岩田 力：序－感染防御機構の再認識 小児内科 2000；32（1）：5-6
2. 狩野博嗣，菅本健司，後藤正博，片山 啓，成田雅美，渋谷紀子，成高信一，賀藤 均，柳澤正義，岩田力：難治性下痢と尿細管機能障害を合併した common variable immunodeficiency(CVID)の1例 日本臨床免疫学会会誌 23（2）：163-172, 2000



3. 岩田 力：免疫グロブリン 小児科 41 (6)：1127-1135, 2000
4. H. Kanegane, S. Tsukada, T. Iwata, T. Futatani, K. Nomura, J. Yamamoto, T. Yoshida, K. Agematsu, A. Komiyama & T. Miyawaki : Detection of Bruton's tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin Exp Immunol* 120:512-517, 2000
5. 岩田 力：DiGeorge 症候群 日本臨床 領域別症候群シリーズ No.32 免疫症候群 (下巻) p.123-126, 2000
6. 岩田 力：発育遅延、顔奇形と免疫不全症 日本臨床 領域別症候群シリーズ No.32 免疫症候群 (下巻) p.123-126, 2000
7. 岩田 力：原発性免疫不全症候群の分類 (IUIS Scientific Group) と解説 小児内科 32 (11)：1957-1964, 2000
8. 岩田 力：胸腺の発生障害と免疫不全症. 免疫 *Immunology Frontier* 11 (1)：43-46, 2001

(竹内 勤)

1. Fujihara T, Fujita H, Tsubota K, Saito K, Tsuzaka K, Abe T, and Takeuchi T. Preferential localization of CD8+ $\alpha$ E $\beta$ 7+ T cells around acinar epithelial cells with apoptosis in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 163:2226-2235, 1999.
2. Amano K, Maruyama H, and Takeuchi T. Nosocomial pneumonia likely caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two patients with polymyositis. *Intern Med* 38:910-6, 1999.
3. Kanemitsu S, Ihara K, Kira R, Kaku Y, Sakai K, Tsuzaka K, Takeuchi T, and Hara T. Complement component 9 deficiency is not a susceptibility factor for SLE. *Lupus* 9:456-7, 2000.
4. Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, and Konishi K. Serum levels of IFN-inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 12:1561-5, 2000.
5. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Mikulicz' disease and Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol & Vis Sci* 41:1666-73, 2000.
6. Abe T, and Takeuchi T. The other side of TNF-targeted therapy of patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheum Report* 3: 1-2, 2001.
7. Aoki K, Tanji H, and Takeuchi T. Hydronephrosis and convulsion secondary to non-Hodgkin's lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheum* in press.
8. Ishihara O, Saitoh M, Hayashi N, Kinoshita K, and Takeuchi T. Failure of embryo implantation successfully treated with prednisolone in patients with Sjogren's syndrome. *Fertility & Sterility* in press.
9. Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi, H, Tanimoto T, Kurimoto M, Miyawaki S, Amano T, Takeuchi T, and Makino H. Extremely increased levels of IL-18 and IL-18 binding protein in blood circulation of patients with adult still's disease. *Arthritis & Rheum* in press.
10. Tsuzaka T, Onoda N, Yoshimoto K, Zhang L, Pang M, Abe T, and Takeuchi T. Alternatively spliced 3' untranslated region of TCR  $\zeta$ mRNA in the peripheral blood T cells of systemic lupus erythematosus patients. *Int Immunol* in press.
11. Abe T and Takeuchi T. Rheumatoid Arthritis and tumor necrosis factor  $\alpha$  *J Autoimmunol* in press.

(齊藤 隆)

1. Arase, H., Sucnaga, T., Arase, N., Kimura, Y., Ito, K., Shiina, R., Ohno, H. and Saito, T.: Negative regulation of expression and function of Fc gamma RIII by CD3 zeta in murine NK cells. *J. Immunol.* 166:21-25, 2001.
2. Watanabe, N., Arase, H., Onodera, M., Ohashi, P. and Saito, T.: The quantity of TCR signaling determines positive selection and commitment of T cells. *J. Immunol.* 165:6252-6261, 2000.
3. Okazaki, Y., Ohno, H., Takase, K., Ochiai, T. and Saito, T.: Cell surface expression of calnexin, a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 275:35751-35758, 2000.
4. Iida, T., Ohno, H., Nakaseko, C., Sakuma, M., Takeda-Ezaki, M., Arase, H., Kominami, E., Fujisawa, T. and Saito, T.: Regulation of cell surface expression of CTLA-4 by secretion of CTLA-4-containing lysosomes upon activation of CD4+ T cells. *J. Immunol.* 165:5062-5068, 2000.
5. Suzuki, K., Nakajima, H., Watanabe, N., Kagami, S., Suto, A., Saito, Y., Saito, T. and Iwamoto, I.: Role of common cytokine receptor gamma chain (gamma c)- and Jak3-dependent signaling in the proliferation and survival of murine mast cells. *Blood* 96:2172-2180, 2000.
6. Tsujino, S., Di Santo, J. P., Takaoka, A., McKernan, T. L., Noguchi, S., Taya, C., Yonekawa, H., Saito, T., Taniguchi, T. and Fujii, H.: Differential requirement of the cytoplasmic subregions of gamma c chain in T cell development and function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:10514-10519, 2000.
7. Nakatsu, F., Sakuma, M., Matsuo, Y., Arase, H., Yamasaki, S., Nakamura, N., Saito, T. and Ohno, H.: A di-leucine signal in the ubiquitin moiety: possible involvement in ubiquitination-mediated endocytosis. *J. Biol. Chem.* 275:26213-26219, 2000.
8. Hamano, Y., Arase, H., Saisho, H. and Saito, T.: Immune complex and Fc receptor-mediated augmentation of antigen presentation for in vivo helper T cell responses. *J. Immunol.* 164:6113-6119, 2000.
9. Fossati-Jimack, L., Ioan-Facsinay, A., Reininger, L., Chicheportiche, Y., Watanabe, N., Saito, T., Hofhuis, F.M.A., Gessner, J.E., Schiller, C., Schmidt, R.E., Honjo, T., Verbeek, J.S. and Izui, S.: Markedly different pathogenicity of four immunoglobulin G isotype-switch variants of an antierythrocyte autoantibody is based on their capacity to interact in vivo with low-affinity Fc gamma receptor III. *J. Exp. Med.* 191:1293-1302, 2000.
10. Suzuki, K., Nakajima, H., Saito, Y., Saito, T., Leonard, W. L. and Iwamoto, I.: Janus kinase 3(Jak 3) is essential for common cytokine receptor gamma chain (gamma c)-dependent signaling: comparative analysis of gamma c, Jak3, and gamma c and Jak3 double deficient mice. *Int. Immunol.* 12:123-132, 2000.

(近藤直実)

1. Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Sakaguchi H, Kasahara K, Morimoto N: Role of IL-12 receptor  $\beta 2$  mutations in development of atopy. *Allergy & Clinical Immunology International Supple 1* : 92-94. Hogrefe & Huber Publishers, Germany (2000)
2. Kondo N, Shinoda S, Fukutomi O, Agata H, Terada T, Shikano H, Montaōo AM, Sakaguchi H, Watanabe M, Komiyama K, Yokoyama Y, Morimoto N : Eosinophils are neither migrated nor activated in the skin lesions of atopic dermatitis in infants. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 10: 11-13 (2000)
3. Kaneko H, Fukao T, Inoue R, Kasahara K, Matsui E, Kondo N: Long-term study of a female hyper-IgM immunodeficiency. *Exp. Clin. Immunogenet*, 17 : 173-178 (2000)

4. Shimozawa N, Zhang Z, Imamura A, Suzuki Y, Fujiki Y, Tsukamoto T, Osumi T, Aubourg P, Wanders RJA, Kondo N: Molecular mechanism of detectable catalase-containing particles, peroxisomes in fibroblasts from a PEX2-defective patient. *Biochem Biophys Res Commun*, 268: 31-35 (2000)
5. Fukao T, Yoshida T, Kaneko H, Song X-Q, Tashita H, Teramoto T, Inoue R, Watters D, Lavin M, Kondo N: Immunoblot analysis for laboratory diagnosis of ataxia-telangiectasia : Use of Epstein-Barr virus-transformed or phytohemagglutinin-stimulated lymphoblasts for detection of ATM protein. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 10 : 36-40 (2000)
6. Montano AM, Yamagishi A, Tomatsu S, Fukuda S, Copeland NG, Orii KE, Isogai K, Yamada N, Kato Z, Jenkins NA, Gilbert D, Sukegawa K, Orii T, Kondo N : The mouse N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (Galns) gene: cDNA isolation, genomic characterization, chromosomal assignment and analysis of the 5'-flanking region. *Biochim Biophys Acta*, 1500: 323-334 (2000)
7. Hayakawa S, Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Matsumoto T, Furuichi Y, Kondo N. Characterization of the nuclear localization signal in the DNA helicase responsible for Bloom syndrome. *Int J Mol Med*, 4: 477-484 (2000)
8. Imamura A, Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Tsukamoto T, Fujiki Y, Orii T, Osumi T, Kondo N : Restoration of biochemical function of the peroxisome in the temperaturesensitive mild forms of peroxisome biogenesis disorder in humans. *Brain Dev*, 22: 8-12 (2000)
9. Tanaka Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Nanba E, Kondo N: Congenital myotonic dystrophy: report of paternal transmission. *Brain Dev*, 22: 132-134 (2000)
10. Watanabe H, Orii KE, Fukao T, Song X-Q, Aoyama T, IJlst L, Ruitter J, Wanders RJA, Kondo N: Molecular basis of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in three israeli patients: identification of a complex mutant allele with P65L and K247Q mutations, the former being an exonic mutation causing exon 3 skipping. *Hum Mutat*, 15 : 430-438 (2000)
11. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, Tomatsu S, Montano AM, Fukao T, Toietta G, Tortora P, Orii T, Kondo N : Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Mol Genet*, 9 : 1283-1290 (2000)
12. Iwata S, Sukegawa K, Kokuryu M, Tomatsu S, Kondo N, Iwasa S, Orii T : Glycosaminoglycans in neonatal urine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* , 82(1) :F78 (2000)
13. Zhang Z, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N : Rapid diagnosis of peroxisome biogenesis disorders through immunofluorescence staining of buccal smears. *Ann Neurol*, 47(6) : 836-837 (2000)
14. Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimozawa N, Nishimura M, Asano T, Oda M, Kamei A, Ishiguro H, Kato S, Ohashi T, Kobayashi H, Eto Y, Kondo N: Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inher Metab Dis*, 23 : 453-458 (2000)
15. Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Imamura A, Ghaedi K, Fujiki Y, Kondo N : Identification of PEX3 as the gene mutated in a Zellweger syndrome patient lacking peroxisomal remnant structures. *Hum Mol Genet*, 9(13) : 1995-1999 (2000)
16. Fukao T, Mitchell GA, Song XQ, Nakamura H, Kassovska-Bratinova S, Orii KE, Wraith JE, Besley G, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Berry GT, Palmieri M, Kondo N : Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT): cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics*, 68(2) : 144-151 (2000)
17. Matsui E, Kaneko H, Teramoto T, Fukao T, Inoue R, Kasahara K, Takemura M, Seishima M, Kondo N : Reduced IFN $\gamma$

- production in response to IL-12 stimulation and/or reduced IL-12 production in atopic patients. *Clin Exp Allergy*, 30(9) : 1250-1256 (2000 )
18. Mizuno S, Takahashi Y, Kato Z, Goto H, Kondo N, Hoshi H : Magnetic resonance spectroscopy of tubers in patients with tuberous sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 102(3):175-178 (2000 )
  19. Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo N, Iwayama Y : Long-term follow-up of periodontitis in a patient with Chediak-Higashi syndrome. A case report. *J Periodontol* 71(6) : 1024-1028 (2000)
  20. Fujii H, Fukutomi O, Inoue R, Shinoda S, Okamoto H, Teramoto T, Kondo N, Wada H, Saito K, Matsuoka T, Seishima M : Autonomic regulation after exercise evidenced by spectral analysis of heart rate variability in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 85(3) : 233-237 (2000 )
  21. Osumi T, Imamura A, Tsukamoto T, Fujiwara C, Hashiguchi N, Fujiwara C, Hashiguchi N, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N : Temperature sensitivity in peroxisome assembly processes characterizes milder forms of peroxisome biogenesis disorders. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 32: 165-170 (2000)
  22. Ghaedi K, Honsho M, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y : PEX3 is the causal gene responsible for peroxisome membrane assembly-defective Zellweger syndrome of complementation group G. *Am J Hum Genet* , 67(4) : 976-81 (2000)
  23. Kure S, Hou DC, Suzuki Y, Yamagishi A, Hiratsuka M, Fukuda T, Sugie H, Kondo N, Matsubara Y, Narisawa K : Glycogen storage disease type Ib without neutropenia. *J Pediatr* , 137(2): 253-256 (2000)
  24. Imamura A, Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Tsukamoto T, Fujiki Y, Orii T, Osumi T, Wanders RJ, Kondo N : Temperature-sensitive mutation of PEX6 in peroxisome biogenesis disorders in complementation group C (CG-C): comparative study of PEX6 and PEX1. *Pediatr Res* , 48(4) : 541-545 (2000)
  25. Fujiwara C, Imamura A, Hashiguchi N, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Imanaka T, Tsukamoto T, Osumi T : Catalase-less peroxisomes.: Implication in the milder forms of peroxisome biogenesis disorder. *J Biol Chem*, 275 (47) : 37271-37277 (2000 )
  26. Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M : Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan report from research on environmental health. *Clinical Pediatric Endocrinology* : in press (2001)
  27. Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, Morimoto N : Reduced interferon- $\gamma$  production and mutations of the interleukin-12 receptor  $\beta$ 2 chain gene in atopic subjects. *Int Arch Allergy Immunol* : in press (2001 )
  28. Terada T, Kaneko H, Fukao T, Tashita H, Li A.L, Takemura M, Kondo N : Fate of the mutated IgG2 heavy chain : Lack of expression of mutated membrane-bound IgG2 on the B cell surface in selective IgG2 deficiency. *International immunology*, 13 (2) 249-256 (2001 )
  29. Takahashi Y: Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by <sup>1</sup>H-magnetic Resonance spectroscopy before and after BMT. *Pediatric Res.*, in press (2001 )
  30. Takahashi Y : Long-wavelength red light emission from TV and photosensitive seizure. *Acta Neurologica Scandinavica*. in press (2001 )
  31. Kondo N. : Book Review. *Pediatrics International* ,43 in press (2001)
  32. 近藤直実：感染防御機構の破綻。現代医学の基礎 感染と生体防御 11, 123-145 岩波書店 (2000年2月)

33. 近藤直実：免疫疾患．標準小児科学 4, 238-258 医学書院（2000年4月）
34. 近藤直実：遺伝性疾患の遺伝子治療．遺伝子医療—基礎から応用へ—, 141-151 名古屋大学出版会（2000年8月）
35. 近藤直実：先天性（原発性）免疫不全症．コンパクト臨床アレルギー学, 328-343 南江堂（2000年12月）
36. 近藤直実：アトピーの遺伝子．コンパクト臨床アレルギー学, 61-67 南江堂（2000年12月）
37. 近藤直実：分類不能型免疫不全症．免疫症候群（下）, 46-48 日本臨牀社（2000年12月）
38. 金子英雄, 近藤直実：Good症候群, 胸腺腫を伴う免疫不全症．免疫症候群（下）, 49-52 日本臨牀社（2000年12月）
39. 松井永子, 近藤直実：Hermans症候群．免疫症候群（下）, 53-55 日本臨牀社（2000年12月）
40. 金子英雄, 近藤直実：IgA-IgM欠損症．免疫症候群（下）, 96-98 日本臨牀社（2000年12月）
41. 近藤直実：毛細血管拡張性失調症、Louis-Bar症候群．免疫症候群（下）, 131-134 日本臨牀社（2000年12月）
42. 近藤直実：Bloom症候群．免疫症候群（下）, 261-264 日本臨牀社（2000年12月）
43. 加藤善一郎, 近藤直実：Seckel症候群．免疫症候群（下）, 276-278 日本臨牀社（2000年12月）
44. 近藤直実：免疫不全症における感染防御機構の破綻．小児内科 32, 27-39（2000年1月）
45. 近藤直実, 松井永子, 伊上良輔, 金子英雄, 深尾敏幸, 坂口平馬, 渡辺みづほ, 鹿野博明, 寺田知新, 寺本貴英, 笠原貴美子：食物アレルギーの発症機序と診断—IL-12R $\beta$ 2鎖遺伝子異常の発見を含めて—．アレルギー科 9, 1-10（2000年1月）
46. 近藤直実：アレルギーの予知の血中因子—IL-12R $\beta$ 2鎖遺伝子異常の発見を含めて—．アレルギー科 9, 289-294（2000年3月）
47. 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 鹿野博明, 伊上良輔, 深尾敏幸, 寺本貴英, 加藤善一郎, 寺田知新, 渡辺みづほ, 坂口平馬, 伊藤玲子, 笠原貴美子：気道アレルギーの発症要因 免疫学的・遺伝子学的機序—IL-12R $\beta$ 2鎖遺伝子異常の発見を含めて—．日本小児アレルギー学会誌 14, 50-56（2000年3月）
48. 近藤直実：アトピー性皮膚炎発症における食IL-12レセプター $\beta$ 2鎖遺伝子の異常．アレルギー・免疫 7, 72 (792)-78 (798)（2000年5月）
49. 近藤直実：Bloom症候群．日本臨牀 58, 100-106（2000年7月）
50. 近藤直実：アトピーとサイトカインレセプターの異常．—IL-12レセプター $\beta$ 2鎖遺伝子異常を中心に—．サイトカインと疾患 別冊・医学のあゆみ, 31-34（2000年7月）
51. 近藤直実, 加藤善一郎, 鹿野博明：構造生物学（structural biology）とは—そして構造生物医学．医学のあゆみ 194, 953-956（2000年9月）
52. 近藤直実：IgG subclass欠損症の病因・病態と治療．小児内科 32, 2002-2004（2000年11月）
53. 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 伊上良輔, 加藤善一郎, 寺本貴英, 鹿野博明, 寺田知新, 青木美奈子, 渡辺みづほ, 坂口平馬, 鈴木清高, 森本航, 大西秀典, 竹本靖彦, 田中洋子, 笠原貴美子, 森本直子：アレルギー

(野々山忠章)

1. Itoh, S., S. Nonoyama, T. Morio, K. Imai, H. Okawa, H.D. Ochs, M. Shimadzu, J. Yata. 2000. Mutations of the WASP gene in ten Japanese patients with Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *Int. J. Hematol.* 71:79-83.
2. Mori, M., S. Nonoyama, M. Neubauer, T. Mitsuda, K. Kosuge, S. Yokota. 2000. Mutation analysis and therapeutic response to granulocyte colony-stimulating factor in a case of hyperimmunoglobulin M syndrome with chronic neutropenia. *J. Pediatr. Hematol./Oncol.* 22:288-289.
3. Kumaki, S., Ishii, N., Minegishi, M., Ohashi, Y., Hakozaki, I., Nonoyama, S., Imai, K., Morio, To., Tsuge, I., Sakiyama, Y., Miyanoshita, A., Miura, J., Mayumi, M., Heike, T., Katamura, K., Takada, H., Izumi, I., Kamizono, J., Hibi, S., Sasaki, H., Kimura, M., Kikuta, A., Date, Y., Sako, M., Tanaka, H., et al. Characterization of the gamma c chain among 27 unrelated Japanese patients with X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID). *Human Genetics.* 107:406-408, 2000.
4. Nagasawa M. Imai M. Imai K. Itoh S. Kajiwara M. Morio T. Nonoyama S. In vivo class switch of B cells after cord blood stem cell transplantation in severe combined immune deficient (SCID) patient. *American J. Hematol.* 65:176-177, 2000.

(眞弓光文)

1. Ueno H., Matsuda S., Katamura K., Mayumi M., and Koyasu S. 2000. ZAP-70 is required for calcium mobilization but is dispensable for MAPK superfamily activation in human T cells stimulated via CD2. *Eur. J. Immunol.* 30:78-86
2. Kumaki S., Ishii N., Minegishi M., Ohashi Y., Hakozaki I., Nonoyama S., Imai K., Morio T., Tsuge I., Sakiyama Y., Miyanoshita A., Miura Ji., Mayumi M., Heike T., Katamura K., Takada H., Izumi I., Kamizono J., Hibi S., Sasaki H., Kimura M., Kikuta A., Date Y., Sako M., Tanaka H., Sano K. and Sugamura K. 2000. Characterization of the gamma c chain among 27 unrelated Japanese patients with X-linked severe combined immunodeficiencies (X-SCID) *Hum. Genet.* 107:406-408
3. Tomida, N., H. Tsukahara, T. Hiragi, N. Ono, Y. Osaka, M. Hiraoka, and M. Mayumi. 2000. Streptococcus pneumoniae-induced acute renal failure in a neonate. *Nephron* 86: 190-191.
4. Tsukahara, H., M. Hiraoka, R. Kobata, I. Hata, Y. Ohshima, M. Z. Jiang, E. Noiri, and M. Mayumi. 2000. Increased oxidative stress in rats with chronic nitric oxide depletion: measurement of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion. *Redox rep.* 5(1): 23-28.
5. Nishimura, M., H. Tsukahara, M. Hiraoka, Y. Osaka, Y. Ohshima, A. Tanizawa, and M. Mayumi. 2000. Systemic inflammatory response syndrome and acute renal failure associated with Hemophilus influenzae septic meningitis. *Am. J. Nephrol.* 20: 208-211.
6. Tsukahara, H., E. Noiri, M. Z. Jiang, M. Hiraoka, and M. Mayumi. 2000. Role of nitric oxide in human pulmonary microvascular endothelial cell adhesion. *Life Sci.* 67: 1-11.
7. Tsukahara, H., M. Z. Jiang, R. Kobota, Y. Osaka, M. Hiraoka, and M. Mayumi. Endogenous nitric oxide formation in term and preterm newborns. *発達腎研究会誌* 8(1): 15-19, 2000.
8. Tsukahara, H., T. Haruta, N. Ono, R. Kobota, Y. Fukumoto, M. Hiraoka, and M. Mayumi. Oxidative stress in childhood meningitis: measurement of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentration in cerebrospinal fluid. *Redox rep.* 5(5):295-298, 2000.

9. Okazaki K., Uchida K, Ohana M, Nakase H., Uose S., Inai M., Matsushima Y., Katamura K., Ohmori K., Chiba T. 2000. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2 type cellular immune response. *Gastroenterol.* 118:573-581
10. Katamura K., Fukui T., Kiyomasu T., Ueno H., Iio J., Ohmura K. and Furusho K. 2000. Regulation of CD31 expression and IL-4 production by naive human cord blood CD4+ T cells with IL-4 and IL-7. *Pediatr. Int.* 42:126-133
11. Katamura K., Okazaki S., Usami I., Tsuboyama T., and Takeda N. Multifocal osteomyelitis and erythematous plaque associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Pediatr Int* in press
12. 眞弓光文. 原発性免疫不全症の臨床診断. *小児内科*32(11): 1965-1968, 2000.
13. 大嶋勇成、眞弓光文. 家族性免疫グロブリン異化亢進症. 免疫症候群 ―その他の免疫疾患も含めて― (下巻). 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 32: 365-367, 2000.
14. 片村憲司. ZAP-70の異常と免疫不全症. *免疫 Immunology Frontier* 10: 131-134, 2000
15. 片村憲司. CD8欠損症の病因・病態と治療. *小児内科* 32: 2040-2043, 2000
16. 富田直子、塚原宏一、平城 徹、小野合歎子、木村宏輝、平岡政弘、眞弓光文. 肺炎球菌による敗血症に伴い壊死性腸炎および急性腎不全を来した早産児例. *日本小児腎不全学会雑誌* 20: 163-165, 2000.
17. 西村光敏、塚原宏一、平岡政弘、木村宏輝、大嶋勇成、谷澤昭彦、木川芳春、眞弓光文. インフルエンザ菌による敗血症性髄膜炎に伴い急性腎不全をきたした3歳女児例. *日本小児腎不全学会雑誌* 20: 166-168, 2000.
18. 大嶋勇成、眞弓光文. DCとOX40/OX40L. *Surgery Frontier* 7(2): 191-194, 2000.
19. 眞弓光文. トキソプラズマ症. 今日の小児治療指針 第12版 p245-246, 2000年3月. 矢田純一、柳澤正義、山口規容子、大関武彦編. 医学書院

(宮脇利男)

1. Uose K., Hagiwara N., Miyawaki T., and Kasanuki H. : Properties of the transient outward current in sino-atrial node cells. *J Mol Cell Cardiol* 31 :1975-1984, 1999.
2. Kanegane H., Nomura K., Miyawaki T., Sasahara Y., Kawai S., Tsuchiya S., Murakami G., Futatani T., and Ochs HD. : X-linked thrombocytopenia identified by flow cytometric demonstration of defective Wiskott-Aldrich syndrome protein in lymphocytes. *Blood* 95 : 1110-1111, 2000.
3. Kanegane H., Tsukada S., Iwata T., Futatani T., Nomura K., Yamamoto J., Yoshida T., Agematsu K., Komiyama A., and Miyawaki T. : Detection of Bruton' s tyrosine kinase mutations in hypogammaglobulinaemic males registered as common variable immunodeficiency (CVID) in the Japanese Immunodeficiency Registry. *Clin. Exp. Immunol.*120 : 512-517, 2000.
4. Nomura K., Kanegane H., Karasuyama H., Tsukada S., Agematsu K., Murakami G., Sakazume S., Sako M., Tanaka R., Kuniya Y., Komeno T., Ishihara S., Hayashi K., Kishimoto T., and Miyawaki T. : The genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into later stage of pre-B cells in B cell differentiation pathway. *Blood* 96 : 610-617, 2000
5. Tsubata S., Bowles KR., Vatta M., Zintz C., Titus J., Muhonen L., Bowles NE., and Towbin JA. : Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardio-myopathy. *J Clin Invest.* 106 : 655-662, 2000.

6. Yamamoto J., Adachi Y., Onoue Y., Kanegane H., Miyawaki T., Toyoda M., Seki T., and Morohashi M. : CD30 expression on circulating memory CD4+ T cells as a Th2-dominated situation in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 55 : 1011-1018, 2000.
7. Yamamoto J., Adachi Y., Onoue Y., Adachi Y.S., Okabe Y., Itazawa T., Toyoda M., Seki T., Morohashi M., Matsushima K., and Miyawaki T. : Differential expression of the chemokine receptors by the Th1 - and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T cells . *J Leuk. Biol.* 68 : 568-574, 2000.
8. Xianyi Yu., Hashimoto I., Ichida F., Uese K., Hamamichi Y., Tsubata S., and Miyawaki T. : Dipyridamole stress ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with history of Kawasaki disease. *J Am Soc. Echocardio.* 2000 (in press)
9. Striz I., Mio T., Adachi Y., Robbins R. A., Romberger D. J., Rennard S. I.: IL-4 and IL-13 stimulate human bronchial epithelial cells to release IL-8. *Inflammation* 23 : 545-555, 1999.
10. Striz I., Mio T., Adachi Y., Romberger D. J., Rennard S. I.: Th2-type cytokines modulate IL-6 release by human bronchial epithelial cells. *Immunol. Letters* 70:83-88, 1999.
11. Yamaguchi T., Murakami A., Fukahara K., Ueda T., Ichida F., Miyawaki T., and Misaki T. : Changes in T-cell receptor subsets after cardiac surgery in children. *Surg Today.* 30 : 875-878, 2000.
12. Tsunoda S., Kawano M., Koni I., Kasahara Y., Yachie A., Miyawaki T., and Seki H. : Diminished expression of CD59 on activated CD8+ T Cells undergoing apoptosis in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Scand.J. Immunol.* 51 : 293 -299, 2000.
13. Honda K., Kanegane H., Eguchi M., Kimura H., Morishima T., Masaki K., Tosato G., Miyawaki T., and Ishii E. : Large deletion of the X-linked lymphoproliferative disease gene detected by fluorescence in situ hybridization. *Am. J. Hematol.* 64: 128-132, 2000.
14. Uozaki Y., Murakami A., Yanagi K., Ichida F., Hashimoto I., and Misaki T. : Total anomalous pulmonary venous connection with bronchogenic cyst in neonatal period. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 48 : 583-585, 2000.
15. Bowles KR., Abraham SE., Brugada R., Zintz C., Comeaux J., Sorajja D., Tsubata S., Li H., Brandon L., Gibbs RA., Scherer SE., Bowles NE., and Towbin JA. : Construction of a high-resolution physical map of the chromosome 10q22-q23 dilated cardiomyopathy locus and analysis of candidate genes. *Genomics.* 67 : 109-27, 2000.
16. Striz I., Mio T., Adachi Y., Carnevali S., Romberger D. J., Rennard S.I.: Effects of interferons alpha and gamma on cytokine production and phenotypic pattern of human bronchial epithelial cells. *Int. J. Immuno-pharmac.* 22:573-587, 2000.
17. Miura M., Yachie A., Hashimoto I., Okabe T., Murata N., Fukuda A., and Koizumi S. : Coexistence of lymphoblastic and monoblastic populations with identical mixed lineage leukemia gene rearrangements and shared immunoglobulin heavy chain rearrangements in leukemia developed in utero. *J. Pediatr. Hematol Oncol.* 22 : 81-85, 2000.
18. 金兼弘和、野村恵子、宮脇利男：X連鎖無ガンマグロブリン血症における好中球減少。日本小児感染免疫 12：107-111, 2000.
19. 山谷美和、小西 徹、松沢純子、本郷和久、八木信一：てんかん治療中止例における再発特徴一年齢因子の関与について。脳と発達 32：15-20, 2000
20. 横田孝之、足立雄一、村上巧啓、松野正知、五十嵐隆夫、尾上洋一、足立陽子、山元純子、岡部美恵、板澤寿子、宮脇利男。小児気管支喘息患者家庭における電動式ネブライザーを用いた発作時β刺激剤吸入の実態調査。日本小児アレルギー学会誌 14:212-218, 2000.



◇症例報告

1. Hamamichi Y., Okada E., and Ichida F. : Anomalous origin of the left main coronary artery from non-facing sinus of valsalva associated with suddendeath in a young athlete. *Cardiol Young* 10 : 147-149, 2000.
2. Itazawa T., Noguchi K., Ichida F., and Miyawaki T. : Magnetic resonance imaging for early detection of Takayasu arteritis. *Pediatr. Cardiol.*, 2000 (in press)
3. Shinomiya N., Kanegane H., Watanabe A., Yamaguchi Y., Fuitatani T., and Miyawaki T. : Point mutation in intron 11 of Bruton's tyrosine kinase in atypical X-linked agammaglobulinemia. *Pediatr Int.* 42 : 689-692, 2000.

(原 寿郎)

1. Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide K, Good RA, Takeshita K: Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J NeuroVirology* 6:121-126, 2000
2. Mizuno Y, Takada H, Uragami K, Ihara K, Kira R, Ryutaro Kira, Suminoe A, Ohga S, Aoki T, Hara T: Neurotrophin-3 levels in cerebrospinal fluid from children with bacterial meningitis, viral meningitis, or encephalitis. *J Child Neurol* 15:19-21, 2000
3. Honda K, Takada H, Nagatoshi Y, Akazawa K, Ohga S, Ishii E, Okamura J, Hara T: Thymus-independent expansion of T lymphocytes in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25:647-652, 2000
4. Honda K, Ohga S, Takada H, Ohshima K, Kinukawa N, Nomura A, Hara T: Neuron specific enolase in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potential indicator for macrophage activation? *Int J Hematol* 72:55-60, 2000
5. Ihara K, Nomura A, Hikino S, Takada H, Hara T: Quantitative analysis of glucose-6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells. *J Inherit Metab Dis* 23:583-592, 2000
6. Jin CH, Takada H, Nomura A, Takahata Y, Nakayama H, Kajiwara M, Nakano H, Hara T: Immunophenotypic and functional characterization of CD33(+)CD34(+) cells in human cord blood of preterm neonates *Exp Hematol* 28:1174-1180, 2000
7. Suita S, Tajiri T, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Ohgami H, Kurosaki N, Hara T, Okamura J, Miyazaki S, Sugimoto T, Kawakami K, Tsuneyoshi M, Tasaka H, Yano H, Akiyama H, Ikeda K: The Characteristics of Mediastinal Neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 10:353-359, 2000
8. Suita S, Tajiri T, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Kurosaki N, Hara T, Okamura J, Miyazaki S, Sugimoto T, Kawakami K, Eguchi H, Tsuneyoshi M: Improved Survival for Patients With Advanced Neuroblastoma After High-Dose Combined Chemotherapy Based in Part on N-myc Amplification. *J Ped Surg* 35:1737-1741, 2000
9. Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Eguchi M, Suita S, Ishii E, Hara T: Genomic imprinting of insulin-like growth factor-2 in infant leukemia and neuroblastoma. *Cancer* 88:2372-2377, 2000.
10. Suminoe A, Matsuzaki A, Takada H, Hattori H, Furuno K, Takemoto M, Maki H, Kanaya N, Ohnuma K, Nishihira H, Hara T: An infant with precursor natural killer(NK) cell leukemia successfully treated with an unrelated cord blood transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 39(5-6): 641-646, 2000
11. Kusahara K, Sasaki Y, Nakao F, Ihara K, Hattori H, Yamashita S, Nihei K, Koide N, Aiba H, Takeshita K, Hara T: Analysis of measles virus binding sites of the CD46 gene in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 181:1447-1449, 2000.
12. Nakao F, Ihara K, Ahmed S, Sasaki Y, Kusahara K, Takabayashi A, Nishima S, Hara T: Lack of Association between

- CD28/CTLA-4 Gene Polymorphisms and Atopic Asthma in the Japanese Population. *Exp Clin Immunogenet* 17(4):179-184, 2000.
13. Sasaki Y, Ihara K, Ahmed S, Yamawaki K, Kusuhara K, Nakayama H, Nishima S, Hara T: Lack of association between atopic asthma and polymorphisms of the histamine H1 receptor, histamine H2 receptor, and histamine N-methyltransferase genes. *Immunogenetics* 51:238-40, 2000.
  14. Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y, Suzuki Y, Nishima S, Izuhara K, Hamasaki N, Hara T: Childhood atopic asthma: positive association with a polymorphism of IL-4 receptor alpha gene but not with that of IL-4 promoter or Fc epsilon receptor I beta gene. *Exp Clin Immunogenet* 17:63-70, 2000.
  15. Ueno M, Kira R, Matsushima T, Inoue T, Fukui M, Gondo K, Ihara K, Hara T: Moyamoya disease and transforming growth factor- $\beta$  1. *J Neurosurg* 92:907-908, 2000
  16. Ihara K, Nomura A, Hikino S, Takada H, Hara T: Quantitative analysis of glucose 6-phosphate translocase gene expression in various human tissues and hematopoietic progenitor cells. *J Inher Metab Dis* 23:583-592, 2000
  17. Kanemitsu S, Ihara K, Kira R, Kaku Y, Sakai K, Tsuzaka K, Takeuchi T, Hara T: Complement component 9 deficiency is not a susceptibility factor for SLE. *Lupus* 9:456-7, 2000
  18. Matsuzaki A, Eguchi H, Ikuno Y, Ayukawa H, Yanai F, Ishii E, Sugimoto T, Inada H, Anami K, Nibu K, Hara T, Miyazaki S, Okamura J: Treatment of childhood acute myelogenous leukemia with allogeneic and autologous stem cell transplantation during the first remission: a report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group in Japan. *Pediatr Hematol Oncol* 17: 623-634, 2000
  19. Inoue K, Igarashi H, Fukushima J, Ohno T, Hara T: Long-term prospective study on the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome detected during a heart screening program at school. *Acta Paediatr* 2000;89: 542-545.
  20. Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Igarashi H, Joh-o K, Ishikawa S, Hara T: Rapid detection of 22q11.2 deletion with quantitative real-time PCR. *Mol Cell Probe* (in press)
  21. Ohno T, Igarashi H, Inoue K, Akazawa K, Joh-o K, Hara T: Serum vascular endothelial growth factor: a new predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:424-429.
  22. Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kinukawa N, Takabayashi A, Nishima S, Hara T: Association of interferon- $\gamma$  and interferon regulatory factor-1 gene polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
  23. 水野由美、原 寿郎: C3欠損症. 日本臨床別冊No.32: 196-198, 2000
  24. 原 寿郎: 補体欠損症の病因・病態と治療. 小児内科 32: 2044-2048, 2000
  25. 原 寿郎: C5欠損症/異常症. 日本臨床別冊No.32, 203-205, 2000
  26. 原 寿郎: C6欠損症. 日本臨床別冊No.32, 206-207, 2000
  27. 原 寿郎: C7欠損症. 日本臨床別冊No.32, 208-209, 2000
  28. 原 寿郎: C8  $\alpha$ - $\gamma$  鎖/ $\beta$  鎖欠損症. 日本臨床別冊No.32, 210-211, 2000
  29. 吉良龍太郎、原 寿郎: C9欠損症. 日本臨床別冊No.32: 212-214, 2000
  30. 野村明彦、原 寿郎: 漿液中補体制御蛋白 (C5a インヒビター) 欠損症. 日本臨床別冊No.32: 243-245, 2000

31. 原 寿郎: 小児中枢神経疾患の免疫病態. 日本小児科学会雑誌 104: 920-924, 2000
32. 原 寿郎、吉良龍太郎、井原健二: 細菌性中枢神経感染症の発症に関する生体側因子—遺伝的背景を中心に—. *Brain and Nerve* 52: 495-499, 2000
33. 原 寿郎、佐々木由佳、野村明彦、高田英俊: T細胞/Th1細胞の分化、機能障害をきたすサイトカイン、サイトカインレセプター欠損症. *臨床免疫学会誌* 23:173-180, 2000
34. 原 寿郎: Innate immunityと疾患. *現代医療* 33: (印刷中)
35. 楠原浩一、原 寿郎: ウイルス疾患と免疫. *Infection Control* (印刷中)
36. 原 寿郎: 亜急性硬化性全脳炎. *免疫学辞典* (第2版) (印刷中)
37. 原 寿郎: 先天性補体欠損症. *免疫学辞典* (第2版) (印刷中)
38. 原 寿郎: 原発性免疫不全症候群. *今日の治療指針2000年版* (印刷中)
39. 原 寿郎: 小児の細菌性髄膜炎. *今日の治療指針2001年版* (印刷中)
40. 原 寿郎: 反復感染と免疫不全. *ベッドサイドの小児の診かた* (印刷中)

(塚田 聡)

1. Tsukada, S. and Kurosaki, T. Central linker protein and cytoplasmic tyrosine kinases in B cell activation. *Modern Asp. Immunobiol.* 1: 75-77, 2000.
2. Kurosaki, T. and Tsukada, S. BLNK: Connecting Syk and Btk to calcium signals. *Immunity* 12: 1-5, 2000.
3. Kanegane, H., Tsukada, S., Iwata, T., Futatani, T., Nomura, K., Yamamoto, J., Yoshida, T., Agematsu, K. and Komiyama, A. and Miyawaki, T. Detection of Mutations in Bruton's tyrosine kinase in hypogammaglobulinemic individuals registered as common variable immunodeficiency in the Japan immunodeficiency registry. *Clin. Exp. Immunol.* 120: 512-517, 2000.
4. Nomura, K., Kanegane, H., Karasuyama, H., Tsukada, S., Agematsu, K., Murakami, G., Sakazume, S., Sako, M., Tanaka, R., Kuniya, Y., Komeno, T., Ishihara, S., Hayashi, K., Kishimoto, T. and Miyawaki, T. The genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into later stage of pre-B cells in B cell differentiation pathway. *Blood.* 96: 610-617, 2000.
5. Baba, Y., Hashimoto, S., Matsushita, M., Watanabe, D., Kishimoto, T., Kurosaki, T. and Tsukada, S. BLNK mediates Syk-dependent Btk activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* in press (Feb.13, 2001)
6. Tsukada, S., Baba, Y., and Watanabe, D. Btk and BLNK in B cell development. *Adv. Immunol.* (in press)

(小林邦彦)

1. Yamada, M., Ariga, T., Kawamura, N., Ohtsu, M., Imajoh-Ohmi, S., Ohshika, E., Tatsuzawa, O., Kobayashi, K., Sakiyama, Y.: Genetic studies of three Japanese patients with p-22-phox-deficient chronic granulomatous disease: detection of a possible common mutant CYBA allele in Japan and a genotype-phenotype correlation in these patients. *Br J Haematol.* 108, 511-517, 2000
2. Yamada, M., Ariga, T., Kawamura, N., Ohtsu, M., Nelson D., Kondo, T., Kobayashi, I., Okano, M., Kobayashi, K.,

- Sakiyama, Y.: Determination of Carrier Status for the Wiskott-Aldrich Syndrome by Flow Cytometric Analysis of Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J Immunol.* 165(2):1119-1122, 2000
3. Takahashi, T., Iwase, T., Tachibana, T., Komiyama, K., Kobayashi, K., Chen, C-I.H, Mestecky, J. and Moro, I.: Cloning and expression of the chicken immunoglobulin joining (J)-chain cDNA. *Immunogenetics* 51(2): 85-91, 2000
  4. Miura, H., Tobe, T, Miura, K., Kobayashi, K. and Higashi, T.: Identification of Epitopes for Cross-reaction, Auto-reaction and Autoantibody to Catalase. *J Autoimmunity* 15(4): 433-440, 2000
  5. Kobayashi, I., Yamada, M., Kawamura, N., Okano, M. and Kobayashi, K.: Platelet-specific hemophagocytosis in a patient with juvenile dermatomyositis. *Acta Paediatr* 89:617-619, 2000
  6. Kawamura N, Okamura A, Furuta H, Katow S, Yamada M, Kobayashi I, Okano M, Kobayashi K. and Sakiyama Y: Improved dysgammaglobulinemia in congenital rubella syndrome after immunoglobulin therapy: correlation with CD154 expression. *Eur J Paediatr.* 2000;159(10):764-6.
  7. Cho, K., Matsuda, T., Okajima, S., Matsumoto Y., Sagawa, T., Fujimoto, S. and Kobayashi, K.: Prediction of respiratory distress syndrome by the level of pulmonary surfactant protein A in cord blood sera. *Biol Neonate* 77: 83-87, 2000
  8. Yanai, H., Chiba, H., Morimoto, M., Abe, K., Fujiwara H., Fuda, H., Hui, S-P, Takahashi, Y., Akita, H., Jamieson G.A., Kobayashi, K., Matsuno K.: Human CD36 Deficiency Is Associated With Elevation in Low-Density Lipoprotein-Cholesterol. *Am J Med Genet* 93:299-304, 2000
  9. Okamoto, A., Yoshioka, M., Kikuta, H., Ma, X.-M., Hayashi, A., Ishiko, H., Kobayashi, K.: Detection of TT Virus in Children with Liver Disease of Unknown Etiology. *J Med Virol* 62: 104-108, 2000
  10. Yanai, H., Chiba, H., Fujiwara, H., Morimoto, M., Abe, K., Yoshida, S., Takahashi, Y., Fuda, H., Hui, S-P., Akita, H., Kobayashi, K., Matsuno K.: Phenotype-Genotype correlation in CD36 Deficiency Types I and II. *Thromb Haemost* 84: 436-441, 2000
  11. Okamura A, Itakura O, Yoshioka M, Kikuta H, Kobayashi K: Unusual presentation of measles giant cell pneumonia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 32(3): e57-58, 2001.
  12. Ariga T, Oda N, Sanstisteban I, Arredondo-Vega FX, Shioda M, Ueno H, Terada K, Kobayashi K, Hershfield MS, Sakiyama Y: Molecular basis for paradoxical carriers of adenosine deaminase (ADA) deficiency that show extremely low levels of ADA activity in peripheral blood cells without immunodeficiency. *J Immunol* 166: 1698-1702, 2001.
  13. Kobayashi, I., Ono, S., Yamada, M., Kawamura, N., Okano, M. and Kobayashi, K.: A serum level of KL-6 as a potential marker for interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *J Paediatr, In press*
  14. Yamada, M., Matsuura, S., Tsukahara, M., Ebe, K., Ohtsu, M., Furuta, H., Kobayashi, I., Kawamura, N., Okano, M., Shouji, R. and Kobayashi, K.: Report of a patient with a new chromosomal instability syndrome resembling Nijmegen breakage syndrome. *Am. J. Med. Genet. In press*
  15. Kobayashi, I., Kawamura, N., Okano, M., Shikano, T., Mizumoto, M., Hayashi, Y., and Kobayashi, K.: Anti- $\alpha$ -fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* in press
  16. 川村信明、小林邦彦： $\beta$ 2インテグリン（CD18/CD11）と関連疾患。 *医学のあゆみ* 193(10):821-827, 2000
  17. 岡野素彦、小林一郎、川村信明、小林邦彦：原発性免疫不全症とは何か。 *小児内科* 32(11):2000-11, 2000
  18. 小林邦彦：Barc lymphocyte症候群。「小児の症候群」。 *小児科診療* 64：印刷中