



図1. GM-CSF 刺激によるチロシンリン酸化

方法

患者骨髄および末梢血B細胞の分化の解析をフローサイトメトリーによって行った。患者末梢血単核球を各種刺激下で培養し、その上清中のIgGを測定した。患者骨髄単核細胞のcolony assayを行った。 2×10^4 個の骨髄単核球をGM-CSF, IL-3, G-CSFの各種サイトカイン存在下に14日間培養し、50細胞個以上からなるcolony数をカウントした。患者骨髄単核細胞をGM-CSFで刺激し、チロシンリン酸化を観察した。

結果

骨髄B細胞の解析では、proB細胞、preB細胞、immature B細胞の分化には異常を認めなかった。末梢血B細胞の解析では、B細胞の半数以上がCD10陽性細胞であり、IgDの表出が弱いことから、immature B細胞からmature B細胞への分化段階が示唆された。患者末梢血単核球のIgG産生能はcontrolと比較し、著明に低下していた。臍帯血B細胞でもIgG産生を認めることから、患者B細胞は、臍帯血B細胞よりも免疫グロブリン産生能が低下しているものと考えられた。CFU-GMは、G-CSF刺激

下では、controlと比較して差を認めなかったが、GM-CSF刺激下では、著明に減少していた。また、形成されたcolonyもcontrolと比較して明らかに小型であった。骨髄単核細胞のGM-CSF刺激によるチロシンリン酸化では、controlと比較して特に差を認めなかった(図1)。

考案

無 γ -グロブリン血症に肺胞蛋白症を合併した1例を経験した。B細胞分化の解析では、immature B細胞からmature B細胞への分化障害が考えられた。骨髄colony assayでは、GM-CSF刺激に対する著明な反応性の低下がみられたが、GM-CSF刺激によるチロシンリン酸化に異常は認めなかった。造血幹細胞移植を行い、無 γ -グロブリン血症と肺胞蛋白症は治癒した。GM-CSFの反応が低下している本症においては、肺胞マクロファージの機能異常が示唆され、造血幹細胞移植が有効と考えられた。B細胞分化およびマクロファージ機能に共通に関わる分子の解明が望まれる。

Establishment of T cell lines from the adult patient with T cell immunodeficiency

竹 内 勤 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)
鈴木 勝 也 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)
津 坂 憲 政 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)
得 平 道 英 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)
森 茂 久 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科)

成人発症の先天性難聴，尋常性疣贅を合併する特異なT細胞性免疫不全症の男子例を経験した。患者T細胞は，ツベルクリン反応陰性，レクチン幼若化反応低下，末梢血T細胞のCD2, CD4, CD8, CD45の発現が低下し，p56lckの蛋白発現が低下していた。本症例は，残念ながら骨髄異形成症候群を併発し不幸の転帰をとったが，経過中採取した骨髄から，患者由来の細胞株を樹立することに成功した。本症のT細胞性免疫不全の分子機構を解析する上に有用であると考え報告する。

【はじめに】

昨年私達は，先天性難聴を有し，全身に広がる尋常性疣贅，スティル病様の弛張熱と関節炎を来したT細胞免疫不全症の一男児例を報告した。T細胞機能不全の機序を解析し，末梢血T細胞のCD2, CD4, CD8, CD45の発現低下，およびp56lckの蛋白発現低下を明らかにしたが，その後，骨髄異形成症候群を発症し不幸な転帰をとった。その詳細な分子機構は不明のままであるが，経時的に行われた患者末梢血の染色体解析，および樹立された細胞株の染色体異常について報告し，それに先立ってみられたT細胞機能異常との関連を議論する。

【症例の臨床的特徴】 症例は，先天性両側感音性難聴を認めるも，特に重症感染症に罹患しやすい事はなかった。14才頃より，両側手背部・足底部に重症の尋常性疣贅が出現，免疫不全症を疑われるも放置。18才時，関節痛，発熱，皮疹，フェリチン高値から成人スティル病が考えられ，ステロイド剤に一時的には反応するも，くり返す肺炎を合併，その後骨髄異形成症候群へと進展。白血病化した。進行性のT細胞性免疫不全を伴う特異な症候群として，Wiskott-Aldrich症候群，Ataxia-teleangiectasia症候群，DiGeorge症候群が知られて

いるが，臨床的，遺伝学的に本患者は，そのいずれにもあてはまらなれないと考えられる。

【症例の免疫学的異常】：

抗体産生 IgG1122, IgA93, IgM139, IgD1.0, IgE310, 抗Sm抗体陽性

補体 CH50 45.2, C3 174, C4 39.2。

細胞性免疫 ツ反陰性。PHA幼若化試験，ConA幼若化試験，PWN幼若化試験は正常の50%に低下。

末梢血T細胞表面抗原：CD3, TCR正常。CD2, CD4, CD8, CD45発現低下。CD4/CD8 :0.7。

p56lckの蛋白発現：低下

【細胞株の樹立】 骨髄異形成症候群を発症した際の骨髄穿刺液から，10%FCS加RPMI1640培地にて継代培養を試みたところ，3ヶ月培養して安定した増殖を示す細胞株SMCH-5が樹立された。

細胞形態はMonoblast様，Apoptosis像が散見された。Peroxidase染色：陰性。esterase二重染色：褐色顆粒弱陽性細胞がわずかに散見されるのみ(NaFによる阻害有り)。細胞表面マーカーではCD34(+), CD33(+), CD13(+), CD7(+), CD95(+)が陽性。染色体：50, XY, add(4)(q31), +8, +8, +10, der(12)t(1;12)(p12;p12), der(20)t(11;20)(q13;p13), +21。各種サイトカイン (IL-3, GM-CSF, G-CSF)

添加の場合により増殖速度が亢進したが、いずれの場合も形態、表面マーカー（CD13, CD14, CD11b）の変化は認められなかった。また分化誘導剤（ATRA, PMA, Vit.D）投与による形態、表面マーカーの変化は認められなかった。

【染色体解析】

1) 初診時（96/2/13）：46, XYが^s15/20。46, XY, der(12)t(1;12)(p12;p12), -12が^s5/20。

2) MDS診断時（98/2/24）：46 XYが^s12/20。47, XY+8が^s1/20。

48, XY, idem+1, der(12)t(1;12)(q10;q10)+8が^s7/20。

3) 樹立細胞株SMCH-5：50, XY, add(4)(q31), +8, +8, +10, der(12)t(1;12)(p12;p12)。

【考案】

本症例のT細胞性免疫不全の分子機構の本態を探るためには、その遺伝子情報が欠かせないが、残念ながら不幸の転帰をとったため、十分な検体を確保できなかった。骨髓から樹立された単球様芽球は、診断時の染色体異常であるXY, der(12)t(1;12)(p12;p12),を有しており、これを指標として本症に認められた免疫不全の分子機構を解析する手がかりが得られるかもしれないと考えた。発現低下が証明されたP56lckの染色体は1P32-35とされ、残念ながら樹立細胞株に見られる染色体異常では説明できないものであった。しかし、1p12近傍には、本症で発現低下が見られたCD2があり、12p12にはやはり本症で発現低下に見られたCD4抗原がコードされている。これらの染色体切断点などの詳細な検討を加えることによって、本症のT細胞免疫不全機序解明の糸口になる可能性も秘めている。今後の詳細な解析が期待される。

抑制性アダプター分子によるT細胞活性化の負の制御

山崎 晶 (千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学)
斉藤 隆 (千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学)

T細胞シグナル伝達を担う分子の遺伝的変異が免疫不全症をもたらす例が多い。新しく同定された重要なシグナル分子の性状を明らかにし、機能や欠損に伴う変化などを解析する必要がある。Gab2はT細胞においてはTCR上流で抑制的に働くアダプター分子であることが判明した。活性化によって誘導されるフィードバック抑制機構をになう重要な分子で、ZAP70によってリン酸化され、SHP-2をリクルートし、CD3 ζ などを脱リン酸化することによって抑制を担う。

【はじめに】

T細胞が抗原認識してから活性化されるシグナル伝達系に関与する分子の遺伝的変異によって起こってくる免疫不全症が多く知られる。CD3分子、ZAP70、などの正の活性化シグナルを誘導するものや、SAPのように抑制性シグナルを司る分子の遺伝的変異によって免疫不全症が起こる。更に、CTLA-4、PD-1など抑制性分子の欠損や機能的変異によって自己免疫疾患などの免疫異常が誘導される。これらの事例から、T細胞レセプターシグナルを担う伝達分子の異常によって誘導される免疫不全症の可能性は大きいと考えられる。こうした観点から、今回、T細胞活性化を負に調節している新たなアダプター分子Gab2による抑制性制御について解析した。Gab2は種々のサイトカインシグナル伝達では正に働くアダプター分子であるが、T細胞では異なる機能を有することが判明した。

【方法】

レトロウイルスベクターpMXを用いて、Gab2および変異Gab2を、ヒトJurkat細胞に発現させた細胞を作製し、TCRシグナル伝達系およびサイトカインの機能を調べた。Jurkat細胞を抗TCR抗体で刺激し、種々の抗体で免疫沈降・イムノブロットを行った。In vivoにおける機能解析のために、

Gab2を高発現させたトランスジェニックマウスを作製した。

【結果】

ヒトJurkat細胞を抗TCR抗体で刺激し、抗Gab2抗体で免疫沈降することによって、Gab2がチロシンリン酸化され、種々のシグナル分子と会合していることが判明した。これらの分子は、TCRシグナル伝達に重要なZAP-70、SHP-2、CD3 ζ 、LATなどであり、TCRシグナル複合体の中にGab2が含まれていることがわかった。そこで、Gab2を高発現させた場合のT細胞の機能を調べた結果、NFATの活性化、およびIL-2の産生の両方を抑制することが判明した。Gab2にはC末端に2箇所のチロシンリン酸化部位があり、SHP-2との会合部位として知られるので、このチロシンを変異させたGab2分子を作製し、同様に遺伝子導入したところ、wild-type Gab2が示した抑制活性を喪失していた。即ち、Gab2はSHP-2との会合を介して、TCR活性化を抑制することが示唆された。そこで、Gab2をリン酸化させるキナーゼを探したところ、Lckの存在下でZAP-70によってリン酸化されることがわかり、Gab2はZAP-70の基質であることが判明した。それでは、Gab2による活性化抑制の標的分子は何かを解析するために種々分子のリン酸化を解析したところ、TCR刺激の上流であるCD3 ζ 鎖のチロシンリ

ン酸化が特異的に抑制されることがわかった。

即ち、Gab2 はTCR刺激によってチロシンリン酸化し、C末にSHP-2 をリクルートして、そのフォスファターゼ活性によってCD3 ζ を含むTCRシグナルの上流分子のリン酸化を抑制することが判明した。実際に *in vivo* でも同様な制御系になっているのかを解析するために、Gab2 を高発現するトランスジェニックマウスを作製した。確かにこのマウスでは、T細胞活性化の抑制が観察された。

【考察】

Gab2 はSHP-2 結合蛋白としてクローニングされ、種々のサイトカイン系では、MAPKを活性化させる正に働くアダプター分子として解析されてきた。それはこれらの系で、またショウジョウバエの系では、SHP-2 が正のシグナルを伝達することと一致する。一方、今回の解析から、T細胞の活性化においてはGab2 が抑制性のアダプター分子として働くことが判明した。抑制メカニズムとして判明したのは、ZAP-70によってGab2 がリン酸

化され、そこにフォスファターゼSHP-2 をリクルートし、CD3 ζ などのリン酸化を抑制する、ということである。ZAP-70は一方ではアダプター分子SLP-76などを基質としてリン酸化して正の活性化シグナルを伝達する。即ち、ZAP-70がリン酸化する基質のレベルで、SLP-76かGab2か、で活性化か抑制かが決まるシステムになっている。SLP-76が常に発現しているのに対して、Gab2 はT細胞活性化によって強くどの発現が誘導される。そのためにGab2 による抑制はフィードバックとしての抑制系と考えられる。その意味では、抑制性のco-stimulationレセプターであるCTLA-4 の場合とよく似ていると考えられる。CTLA-4 も活性化にともなって発現し活性化後期に抑制的に働く。Gab2 の場合には、TCR活性化は抑制するが、活性化T細胞には発現しているIL-2 レセプターを介する増殖シグナルにおいては正に働くので、TCRを介する再度の刺激は押さえ、増殖にはポジティブに働くという積極的な役割をになっていると考えられる。

Negative regulation of T cell activation by inhibitory adaptor molecule

Sho Yamasaki and Takashi Saito

Department of Molecular Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University

Various molecules in T cell signal transduction are related to immunodeficiency by their genetical mutations. Analysis of newly discovered molecules is crucial to understand such basis. Gab2 was found to play an inhibitory role in T cell activation by recruitment of phosphatase SHP-2. Gab2 was found to be a substrate of ZAP-70 and recruited SHP-2 suppressed CD3 ζ phosphorylation. Gab2 expression in transgenic mice also showed similarly inhibitory function *in vivo*.

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. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, Nagumo H, Naitoh H, Naganuma K, Komiyama A. Familial Mediterranean fever two Japanese families. *The Journal of Rheumatology* in press.
2. Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, Kobayashi N, Takamoto M, Sugane S and Komiyama A. CD27: a memory B-cell marker and induction of the differentiation into plasma cells. *Leukocyte Typing IIV* In press.
3. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi H, Takamoto M, Tsukada S, Suzuki H, Koyasu S, Miyawaki T, Sugane K, Komiyama A and Ochs HD. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology*. in press.
4. Nagumo H, Agematsu K, Kobayashi N, Shinozaki S, Hokibara S, Nagase H, Takamoto M, Yasui K, Sugane S, and Komiyama A. Different process of class switching and somatic hypermutation; a novel analysis by CD27- naive B cells. *Blood* 15:567-575, 2002.
5. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. H₂O₂ Produced by Viridans Group Streptococci May Contribute to Inhibition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization of Oral Cavities in Newborns. *Clin. Infect. Dis.* 32:1408-1413, 2001.
6. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. Inhibition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization of Oral Cavities in Newborns by Viridans Group Streptococci. *Clin. Infect. Dis.* 32:1399-1407, 2001.
7. Gombart AF, Shiohara M, Kwok SH, Agematsu K, Komiyama A, Koeffler HP. Neutrophil-specific granule deficiency: homozygous recessive inheritance of a frameshift mutation in the gene encoding transcription factor CCAAT/enhancer binding protein-epsilon. *Blood* 97:2561-2567, 2001.
8. Shinozaki K, Yasui K and Agematsu K. Direct B/B-cell interactions in immunoglobulin synthesis. *Clin. Exp. Immunol.* 124:386-91, 2001.
9. Agematsu K, Nagumo H, Karasuyama H, Komiyama A. Complete arrest from pro- to pre-B cells in a case of B cell-negative severe combined immunodeficiency (SCID) without recombinaase activating gene (RAG) mutations. *Clin. Exp. Immunol.* 124:461-464, 2001.
10. Nagase H, Agematsu K, Kitano K, Takamoto T, Shibui S, Okubo Y, Komiyama A and Kazuo Sugane. Mechanism of Hypergammaglobulinemia by Human Immunodeficiency Virus Infection: Circulating Memory B-cell Reduction with Plasmacytosis. *Clin. Immunol.* 100:250-259, 2001.
11. Cui SH, Tanabe F, Terunuma H, Agematsu K, Komiyama A., Ito M. A thiol proteinase inhibitor, E-64-d, corrects the abnormalities in concanavalin A cap formation and the lysosomal enzyme activity in leucocytes from patients with Chediak-Higashi syndrome by reversing the down-regulated protein kinase C activity. *Clin Exp Immunol* 125:283-290, 2001
12. Shibui A, Takamoto M, Shi Y, Komiyama A, Sugane K. Cloning and characterization of a novel gene encoding keratin-like protein from nematoda *Nippostrongylus brasiliensis*. *Biochim Biophys Acta* 1522:59-61, 2001.
13. Hagimoto R, Koike K, Sakashita K, Ishida T, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Kamijo T, Saito S, Hiraoka A, Kobayashi M, Komiyama A. A possible role for maternal HLA antibody in a case of alloimmune neonatal neutropenia. *Transfusion* 41:615-620, 2001.
14. Inaba Y, Ichikawa M, Inoue A, Itoh M, Kyogashima M, Sekiguchi Y, Nakamura S, Komiyama A, Koh C. Plasma thrombin-

antithrombin III complex is associated with the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 185:89-93, 2001.

15. Shiohara M, Uskokovic M, Hisatake J, Hisatake Y, Koike K, Komiyama A, Koefler HP. 24-Oxo metabolites of vitamin D3 analogues: disassociation of their prominent antileukemic effects from their lack of calcium modulation. *Cancer Res* 61:3361-3368, 2001.
16. Mwamtemi HH, Koike K, Kinoshita T, Ito S, Ishida S, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Shinozaki K, Sakashita K, Takeuchi K, Shiohara M, Kamiyo T, Yasui Y, Ishiguro A, Kawano Y, Kitano K, Miyazaki H, Kato T, Sakuma S, Komiyama A. An increase in circulating mast cell colony-forming cells in asthma. *J Immunol* 166:4672-4677, 2001.

(小林邦彦)

1. 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 Pediatr* 138(2): 274-276, 2001
2. Ariga, T., Oda, N., Sanstesteban, I., Arredondo-Vega, F.X., Shioda, M., Ueno, H., Terada, K., Kobayashi, K., Hershfield, M.S., 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.
3. Kobayashi, I., Kawamura, N., Okano, M., Shikano, T., Mizumoto, M., Hayashi, Y., and Kobayashi, K.: Anti- α -fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 28(2): 363-365, 2001
4. Ariga T, Kondoh T, Yamaguchi K, Yamada M, Sasaki S, Nelson DL, Ikeda H, Kobayashi K, Moriuchi H, Sakiyama Y. Spontaneous In Vivo Reversion of an Inherited Mutation in the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Immunol*. 166(8):5245-5249, 2001.
5. Ariga, T., Oda, N., Yamaguchi, K., Kawamura, N., Kikuta, H., Taniguchi, S., Kobayashi, Y., Terada, K., Ikeda, H., Kobayashi, K. and Sakiyama, Y.: T cell lines from 2 patients with adenosine deaminase (ADA) deficiency showed the restoration of ADA activity resulted from the reversion of an inherited mutation. *Blood* 97(9):2896-2899, 2001
6. Kobayashi, I., Ono, S., Kawamura, N., Okano, M., Kobayashi, K. Elevated serum levels of soluble interleukin 2 receptor in juvenile dermatomyositis. *Pediatr. Int.* 43:109-111, 2001
7. Matsuda T, Okuyama K, Kobayashi K.: Effects of antenatal endotoxin on the lungs of preterm lambs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184(7): 1584-1585, 2001
8. Ma X-M, Okamura A, Yoshioka M, Ishiguro N., Kikuta H, Kobayashi K: No mutations of SAP/SH2D1A/DSHP and perforin genes in patients with Epstein-Barr virus associated hemophagocytotic syndrome in Japan. *J Med Virol* 65(2): 358-361, 2001
9. Hiramatsu N, Fukada H, Kitamura M, Shimizu M, Fuda H, Kobayashi K, Hara A. Serum Immunoglobulin M (IgM) in Sakhalin Taimen (*Hucho perryi*): Purification, characterization, Circulating Levels, and Specific IgM Production by the Parasitic *Salmincola stellatus*. *SUISANZOSHOKU* 49(3): 347-355, 2001
10. Yoshioka M, Ishiguro N, Ishiko H, Ma X-M, Kikuta H, Kobayashi K. Heterogeneous, restricted patterns of Epstein-Barr virus (EBV) latent gene expression in patients with chronic active EBV infection. *J Gen Virol*. 82: 2385-2392, 2001
11. Kimura M, Takahashi T, Iwata A, Matsumoto N, Ogura Y, Akagi T, Akima S, Kobayashi K, Moro I: Ontogeny of the murine immunoglobulin joining chain gene and protein. *Scand J Immunol*. 54(6): 613-618, 2001

12. Kobayashi I, Shiari R, Yamada M, Kawamura N, Okano M, Yara A, Iguchi A, Ishikawa N, Ariga T, Sakiyama Y, Ochs HD, Kobayashi K. Novel mutations of FOXP3 in two Japanese patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX): J Med Genet 38: 874-876, 2001
13. Okamura A, Itakura O, Yoshioka M, Kikuta H, and Kobayashi K: Unusual presentation of measles giant cell pneumonia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 32(3): e57-58, 2001.
14. Yamada, M., Matsuura, S., Tsukahara, M., Ebe, K., Ohtsu, M., Furuta, H., Kobayashi, I., Kawamura, N., Okano, M., Shouji, R. and Kobayashi, K.: Combined Immunodeficiency, chromosomal Instability, and postnatal growth Deficiency in a Japanese Girl. Am. J. Med. Genet. 100 : 9-12, 2001
15. 小林邦彦：好中球減少症。赤塚順一、小佐野美鶴、河野三郎、白木和夫、前川喜平、三河春樹編：小児科診療Q&A32号、六法出版、pp72-75, 2001
16. 小林邦彦：Bare lymphocyte症候群。「小児の症候群」。小児科診療64：増刊号p320, 2001
17. 上出利光、小林邦彦 編著：「生体機能分子データブック」、中外医学社、2001
18. 川村信明、小林邦彦： β 2インテグリン（CD18/CD11）と関連疾患。森本幾夫編：CD抗原と疾患—リンパ球細胞表面機能分子の世界、医歯薬出版、pp52-58, 2001

(近藤直実)

1. 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. Int Immunol 13, 249-256 (2001)
2. Kondo, N. Book Review Atopic dermatitis : The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Pediatrics International 43, 112 (2001)
3. Aoki, M., Takahashi, Y., Miwa, Y., Iida, S., Sukegawa, K., Horai, T., Orii, T., Kondo, N. Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. Eur J Pediatr 160, 63-64 (2001)
4. Takahashi, Y., Sukegawa, K., Aoki, M., Ito, A., Suzuki, K., Sakaguchi, H., Watanabe, M., Isogai, K., Mizuno, S., Hoshi, H., Kuwata, K., Tomatsu, S., Kato, S., Ito, T., Kondo, N., Orii, T. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by (1)h-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. Pediatr Res 49, 349-355 (2001)
5. Takahashi, Y., Ozawa, T., Nakamura, H., Yamada, S., Okamoto, H., Yajima, S., Goto, K., Kondo, N. Long-wavelength red light emission from TV and photosensitive seizures. Acta Neurol Scand 103, 114-119 (2001)
6. 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 124, 117-120 (2001)
7. Matsumoto, N., Tamura, S., Moser, A., Moser, H.W., Braverman, N., Suzuki, Y., Shimozawa, N., Kondo, N., Fujiki, Y. The peroxin Pex6p gene is impaired in peroxisomal biogenesis disorders of complementation group 6. J Hum Genet 46, 273-277 (2001)
8. Suzuki, Y., Shimozawa, N., Imamura, A., Fukuda, S., Zhang, Z., Orii, T., Kondo, N. Clinical, biochemical and genetic aspects and neuronal migration in peroxisome biogenesis disorders. J Inher Metab Dis 24, 151-165 (2001)

9. 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. *Clin Pediatr Endocrinol* 10, 1-6 (2001)
10. Takahashi, S., Takahashi, Y., Kondo, N., Orii, T. Epileptic seizures and structural abnormalities in a patient with holoprosencephaly. *Brain Dev* 23, 264-268 (2001)
11. Yamaguchi, S., Iga, M., Kimura, M., Suzuki, Y., Shimozawa, N., Fukao, T., Kondo, N., Tazawa, Y., Orii, T. Urinary organic acids in peroxisomal disorders: a simple screening method. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 758, 81-86 (2001)
12. Kondo, N., Matsui, E., Kaneko, H., Fukao, T., Teramoto, T., Inoue, R., Watanabe, M., Aoki, M., Kasahara, K., Morimoto, N. Review : Atopy and mutations of IL-12 receptor β 2 chain gene. *Clin Exp Allergy* 31, 1189-1193 (2001)
13. Shikano, H., Kato, Z., Kaneko, H., Watanabe, M., Inoue, R., Kasahara, K., Takemura, M., Kondo, N. IFN- γ production in response to IL-18 or IL-12 stimulation by peripheral blood mononuclear cells of atopic patients. *Clin Exp Allergy* 31, 1263-1270 (2001)
14. Toyoda, H., Azuma, E., Hori, H., Hirayama, M., Kobayashi, M., Isogai, K., Kondo, N., Komada, Y. Successful unrelated BMT in a patient with Kostmann syndrome complicated by pre-transplant pulmonary 'bacterial' abscesses. *Bone Marrow Transplant* 28, 413-415 (2001)
15. Tamura, S., Matsumoto, N., Imamura, A., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Kondo, N., Fujiki, Y. Phenotype-genotype relationships in peroxisome biogenesis disorders of PEX1-defective complementation group 1 are defined by Pex1p-Pex6p interaction. *Biochem J* 357, 417-426 (2001)
16. Suzuki, H., Seki, M., Kobayashi, T., Kawabe, Y., Kaneko, H., Kondo, N., Harata, M., Mizuno, S., Masuko, T., Enomoto, T. The N-terminal internal region of BLM is required for the formation of dots/rod-like structures which are associated with SUMO-1. *Biochem Biophys Res Commun* 286, 322-327 (2001)
17. Kaneko, H., Morimoto, W., Fukao, T., Kasahara, K., Kondo, N. Telomerase activity in cell lines and lymphoma originating from bloom syndrome. *Leukemia and Lymphoma* 42, 757-760 (2001)
18. Inoue, R., Matsushita, S., Kaneko, H., Shinoda, S., Sakaguchi, H., Nishimura, Y., Kondo, N. Identification of beta-lactoglobulin-derived peptides and class II HLA molecules recognized by T cells from patients with milk allergy. *Clin Exp Allergy* 31, 1126-1134 (2001)
19. Suzuki, Y., Shimozawa, N., Orii, T., Tsukamoto, T., Osumi, T., Fujiki, Y., Kondo, N. Genetic and molecular bases of peroxisome biogenesis disorders. *Genet Med* 3, 372-376 (2001)
20. Aoki, M., Fukao, T., Fujita, Y., Watanabe, M., Teramoto, T., Kato, Y., Suzuki, Y., Kondo, N. Lysinuric protein intolerance in siblings: complication of systemic lupus erythematosus in the elder sister. *Eur J Pediatr* 160, 522-523 (2001)
21. Kondo, N. Clinical and genetic research of food allergy in childhood. *Journal of Asthma Allergy and Clinical Immunology* 21, 1063-1065 (2001)
22. 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 - the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 45, 1167-1171(2001)
23. Terada, T., Kaneko, H., Li, A.L., Kasahara, K., Ibe, M., Yokota, S., Kondo, N. Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of C α 1, ψ C γ , C γ 2, C γ 4, and C ϵ in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol* 108, 602-606 (2001)

24. Ito, R., Huang, Y., Yao, C., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Kondo, N., Imanaka, T., Usuda, N., Ito, M. Temperature-sensitive phenotype of chinese hamster ovary cells defective in pex5 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 288, 321-327 (2001)
25. Takahashi, Y., Sato, T., Goto, K., Fujino, M., Fujiwara, T., Yamaga, M., Isono, H., Kondo, N. Optical filters inhibiting television-induced photosensitive seizures. *Neurology* 57, 1767-1773 (2001)
26. Yamaguchi, S., Iga, M., Kimura, M., Suzuki, Y., Shimozawa, N., Fukao, T., Kondo, N., Tazawa, Y., Orii, T. Urinary organic acids in peroxisomal disorders: a simple screening method. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 758, 81-86 (2001)
27. Nakamura, K., Fukao, T., Perez-Cerda, C., Luque, C., Song, XQ., Naiki, Y., Kohno, Y., Ugarte, M., Kondo, N. A novel single-base substitution (380C>T) that activates a 5-base downstream cryptic splice-acceptor site within exon 5 in almost all transcripts in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab.* 72, 115-121 (2001)
28. Nakano, K., Zhang, Z., Shimozawa, N., Kondo, N., Ishii, N., Funatsuka, M., Shirakawa, S., Itoh, M., Takashima, S., Une, M., Kana-Aki, RR., Mukai, K., Osawa, M., Suzuki, Y. D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr* 139, 865-867 (2001)
29. Imamura, A., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Zhang, Z., Tsukamoto, T., Orii, T., Osumi, T., Kondo, N. Temperature sensitive acyl-CoA oxidase import in group A peroxisome biogenesis disorders. *J Med Genet.* 38, 871-874 (2001)
30. Watanabe, M., Kaneko, H., Shikano, H., Aoki, M., Sakaguchi, H., Matsui, E., Inoue, R., Kato, Z., Kasahara, K., Fukutomi, O., Kondo, T., Kondo, N. Predominant expression of 950delCAG of IL-18R alpha chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE level in atopic Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* in press
31. 近藤直実：気管支喘息患者用QOL調査書（小児）。新QOL調査と評価の手引き，161-172 編集 石原陽子
メディカルレビュー社（2001年1月）
32. 近藤直実：アトピー遺伝子。Annual Review 2001呼吸器，57-61 編集 工藤翔二，土屋了介，金沢 実，
大田 健，中外医学社（2001年2月）
33. 近藤直実：乳児一過性低ガンマグロブリン血症。小児科診療Q&A 32，1128 -1129 編集 赤塚順一，小佐
野満，河野三郎，白木和夫，前川喜平，三河春樹 六法出版（2001年3月）
34. 近藤直実：小児科領域疾患。臨床各科でのステロイド薬の使い方 基礎から臨床まで，191 -201編集 安田
圭吾 永井書店（2001年5月）
35. 近藤直実：IgEクラススイッチ。アレルギーナビゲーター，174 -175編集 森田 寛，永倉俊和，宮地良樹，
岡本美孝 メディカルレビュー社（2001年5月）
36. 近藤直実：先天性免疫不全症と耳鼻咽喉疾患。免疫・アレルギー疾患，340-353 編集 野村恭也，小松崎
篤，本庄 巖，石川 哮 中山書店（2001年9月）
37. 近藤直実：気管支喘息とウイルス感染症。気管支喘息治療のストラテジー，56-67 編集 宮本昭正，飯倉
洋治，足立 満，大田 健 先端医学社（2001年11月）
38. 近藤直実：ブルーム症候群。免疫学辞典 第2版，530-531 編集 大沢利昭，小山次郎，奥田研爾，矢田
純一 東京化学同人（2001年12月）
39. 近藤直実：選択的免疫グロブリン欠損症。小児内科 33 増刊号，238 -239 編集 「小児内科」「小児外科」
編集委員会共編 東京医学社（2001年11月）

40. 近藤直実：即時型食物アレルギーの遺伝背景. アレルギー・免疫 8, 47-54 (2001年1月)
41. 近藤直実：アレルギーと喘息. Key press Asthma for Pediatrics 1 (2001年)
42. 近藤直実：antibody deficiencies症候群. 小児の症候群 64, 317 (2001年4月)
43. 下澤伸行, 鈴木康之, 近藤直実, L.E.Becker：神経発生・再生と神経疾患—新しい治療法への展望—. 小児科臨床 54, 813-816 (2001年5月)
44. 近藤直実：ATM (ataxia telangiectasia mutant) の異常と免疫不全症. 免疫 Immunology Frontier 11, 55 -62 (2001年6月)
45. 近藤直実：「小児喘息とQOL」. 喘息 14, 89 -93 (2001年7月)
46. 近藤直実, 金子英雄, 深尾敏幸：DNA修復とATM, NBS. 臨床免疫 36, 274-284 (2001年8月)
47. 近藤直実：巻頭言 アトピーの病因遺伝子解明とポストゲノム. アレルギー・免疫 8, 7 (2001年10月)
48. 近藤直実, 加藤善一郎, 伊上良輔, 金子英雄, 寺本貴英, 折居健治, 松井永子, 坂口平馬, 渡辺みづほ, 森本航, 鈴木清高, 青木美奈子, 田中洋子, 大西秀典, 李愛蓮, 吉田任子：アレルギー疾患における構造プロテオミクス応用と今後の展望. アレルギー・免疫 8, 66-72 (2001年10月)
49. 近藤直実：食物アレルギーと経口免疫寛容. 医学のあゆみ 198, 883-887 (2001年9月)
50. 近藤直実：アトピー性皮膚炎とIL-12レセプター遺伝子変異. 臨床免疫 36, 535-540 (2001年10月)
51. 近藤直実：食物アレルギーと遺伝. 皮膚 43, 1-4 (2001年10月)
52. 近藤直実：遅延型食物アレルギーの診断と治療. 皮膚 43, 34-36 (2001年10月)
53. 近藤直実：アレルギーの遺伝子学的分類の試みとIgE産生抑制系遺伝子異常. International Review of Asthma 3, 74-82 (2001年11月)
54. 近藤直実：中等症喘息 (小児). 今月の治療 9, 80-83 (2001年12月)
55. 近藤直実：アレルギー疾患の遺伝子診断と新たな治療への展開. アレルギーの臨床 283, 17-22 (2001年12月)

(塚田 聡)

1. Sakamoto, M., Kanegane H., Fujii H., Tsukada S., Miyawaki T. and Shinomiya N. Maternal germline mosaicism of X-linked agammaglobulinemia. Am. J. Med. Genet. 99: 234-237, 2001.
2. 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. 98: 2582-2586, 2001.
3. Usui, K., Sasahara, Y., Tazawa, R., Hagiwara, K., Tsukada, S., Miyawaki, T., Tsuchiya, S. and Nukiwa, N. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. Respir. Res. 2: 188-192, 2000
4. Joe, E-K., Tsukada, S. Characterization of mutations, including a novel regulatory defect in the first intron, in Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene from seven Korean X-linked agammaglobulinemia families. J. Immunol.167: 4038-4045, 2001

5. Tsukada, S., Baba, Y., and Watanabe, D. Btk and BLNK in B cell development. *Adv. Immunol.* 77: 123-162, 2001.
6. Kanegane, H., Futatani, T., Wang, Y., Nomura, K., Shinozaki, K., Kubota, T., Tsukada, S. and Miyawaki, T. Clinical and genetic characteristics of hypogammaglobulinemic males with Btk mutations detected by flow cytometric assay combined with genetic analysis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 108: 1012-1020, 2001
7. Futatani, T., Watanabe, C., Baba, Y., Tsukada, S. and Ochs, H.D. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinemia and carrier females. *Br. J. Haematol.* 114: 141-149, 2001
8. Wang, Y., Kanegane, H., Sanal, O., Ersoy, F., Teczcan, I., Futatani, T., Tsukada, S. and Miyawaki, T. Bruton's tyrosine kinase gene mutations in Turkish patients with presumed X-linked agammaglobulinemia. *Hum. Mutat.* 18: 356, 2001
9. Watanabe, D., Hashimoto, S., Ishiai, M., Matsushita, M., Baba, Y., Kishimoto, T., Kurosaki, T. and Tsukada, S. Four tyrosine residues in phospholipase C-gamma2, identified as Btk-dependent phosphorylation sites, are required for B cell antigen receptor-coupled calcium signaling. *J. Biol. Chem.* 276: 38595-38601, 2001

(布井博幸)

1. Ishibashi F, et al. Improved superoxide generating ability by interferon-gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in *CYBB* gene. *Blood* 98:436-441(2001)
2. Nunoi H, Yamazaki T, Kanegasaki S. Neutrophil cytoskeletal disease. *Int J Hematol.* 74:119-24 (2001)
3. Cui SH, et al. A thiol proteinase inhibitor, E-64-d, corrects the abnormalities in concanavalin A cap formation and the lysosomal enzyme activity in leucocytes from patients with Chediak-Higashi syndrome by reversing the down-regulated protein kinase C activity. *Clin Exp Immunol.* 125:283-90 (2001)
4. Yamauchi A, et al. Location of the epitope for 7D5, a monoclonal antibody raised against human flavocytochrome b558, to the extracellular peptide portion of primate gp91phox. *Microbiol Immunol.* 45:249-57 (2001)
5. 布井博幸、水上智之、イジナ・マルカド、三淵 浩、西原重剛、後藤善隆、緒方敬之、森島恒雄、中山慎一、森 信二、坂田 宏、森 裕美、真鍋孝治、足立尚登、遠藤文夫、渡辺啓祐：インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討：小児感染免疫 13：225-232、2001

(眞弓光文)

1. Nishimura, M., H. Tsukahara, M. Hiraoka, Y. Osaka, Y. Ohshima, A. Tanizawa, and M. Mayumi. Systemic inflammatory response syndrome and acute renal failure associated with *Hemophilus influenzae* septic meningitis. *Review Series Infectious Diseases* 4:16-17, 2001.
2. Omata, N., H. Tsukahara, S. Ito, Y. Ohshima, M. Yasutomi, A. Yamada, M. Jiang, M. Hiraoka, M. Nambu, Y. Deguchi, M. Mayumi. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci.* 69: 223-228, 2001.
3. Tsukahara, H., K. Sekine, M. Uchiyama, M. Miura, M. Nakazato, Y. Date, W. Tsunczawa, F. Kotsuji, K. Nishida, M. Hiraoka, and M. Mayumi. Uroguanylin level in umbilical cord blood. *Pediatr. Int.* 43: 267-269, 2001.
4. Hori, C., M. Hiraoka, N. Yoshikawa, K. Tsuzuki, Y. Yoshida, K. Yoshioka, K. Fujisawa, H. Tsukahara, Y. Ohshima, and M. Mayumi. Significance of ACE genotypes and medical treatments in childhood focal glomerulosclerosis. *Nephron* 88: 313-319, 2001.
5. Hata I, Y. Shigematsu, Y. Ohshima, H. Tsukahara, K. Fujisawa, M. Hiraoka, H. Nakamura, H. Masutani, J. Yodoi, F. Kotsuji, M. Sudo, M. Mayumi. Involvement of thioredoxin in the regulation of growth hormone secretion in rat

pituitary cell cultures. *Am. J. Physiol.* 281: E269-274, 2001.

6. Nishida, K., K. Watanabe, S. Echigo, M. Mayumi., T. Nishikimi. Increased plasma adrenomodullin levels in Kawasaki disease with coronary artery involvement. *Am. J. Med.* 119(2): 165-166, 2001.
7. 塚原宏一、古畑律代、山田直江、佐藤周子、轟 夕起子、小畑浩一郎、川満 徹、平岡政弘、眞弓光文. 新生児慢性肺疾患予防対策として早期デキサメサゾン療法を施行された6症例の臨床経過. *小児科診療*64(2): 265-268, 2001.
8. 轟 夕起子、塚原宏一、川谷正男、小畑浩一郎、木村宏輝、大嶋勇成、平岡政弘、眞弓光文. 致死的経過をたどったWilson-Mikity症候群の新生児例：肺障害の評価. *小児科診療*64(3): 420-423, 2001.
9. 轟 夕起子、塚原宏一、重松陽介、小畑浩一郎、古畑律代、小野合歎子、藤澤和郎、平岡政弘、堀 親秀、眞弓光文. 4番染色体長腕部分トリソミーの1乳児例. *日本小児科学会雑誌*105(7): 785-788, 2001.
10. 巨田尚子、塚原宏一、古畑律代、川谷正男、山下信子、平岡政弘、宿南憲一、小辻文和、重松陽介、眞弓光文. リトドリンおよび硫酸マグネシウムの母体投与により腎機能障害を呈したと考えられる新生児例. *小児科臨床*54(9): 1789-1792, 2001.
11. 斉藤敦子、平井行一郎、清原隆宏、石田久哉、石黒和守、熊切正信、上田恵一、眞弓光文、法木左近. 組織球性壊死性リンパ節炎の1例. *臨床皮膚科*55(10): 777-779, 2001.
12. 眞弓光文. 若年性関節リウマチ. 今日の治療指針 私はこう治療している2001 p835, 2001年1月. 多賀須幸男、尾形悦郎、山口 徹、北原光夫 総編集. 医学書院
13. 塚原宏一、眞弓光文. ショック. 小児救急の手引き Vol.10: 1~9, 2001年. 三河春樹、松尾宣武、森川昭廣監修・編集. 臨床医薬研究協会

(宮脇利男)

1. Kanegane H., Futatani T., Wang Y., Nomura K., Shinozaki K., Matsukura H., Kubota T., Tsukada S., and Miyawaki T. : Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assesment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 108: 1012-1020,2001.
2. Wang Y., Kanegane H., Sanal O., Ersoy F., Tezcan I., Futatani T., Tsukada S., and Miyawaki T. : Bruton's tyrosine kinase gene mutations in Turkish patients with presumed X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 18 : 356,2001.
3. Sakamoto M., Kanegane H., Fujii H., Tsukada S., Miyawaki T., and Shinomiya N. : Maternal germinal mosaicism of X-linked agamma-globulinemia. *Am J Med Genet* 99 : 234-237,2001.
4. Usui K., Sasahara Y., Tazawa R., Hagiwara K., Tsukada S., Miyawaki T., Tsuchiya S., and Nukiwa T. : Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir. Res.* 2:188-192,2001.
5. Sumazaki R., Kanegane H., Osaki M., Fukushima T., Tsuchida M., Matsukura H., Shinozaki K., Kimura H., Matsui A., and Miyawaki T. : SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Blood* . 98 : 1268-1270,2001.
6. Jo E.K., Kanegane H., Nonoyama S., Tsukada S., Lee J.H., Lim K., Shong M., Song C.H., Kim H.J., Park J.K., and Miyawaki T. : Characterization of mutations, including a novel regulatory defect in the first intron, in Bruton's tyrosine kinase gene from seven Korean X-linked agammaglobulinemia families. *J Immunol* 167 : 4038-4045,2001.

7. Agematsu K., Nagumo H., Hokibara S., Mori T., Wada T., Yachie H., Kanegane H., Miyawaki T., Sugita K., Karasuyama H., and Komiyama A. : Complete arrest from pro- to pre-B cells in a case of B cell-negative severe combined immunodeficiency (SCID) without recombinaase activating gene (RAG) mutations. *Clin Exp Immunol* 124 : 461-464,2001.
8. Moro H., Iwai K., Mori N., Watanabe M., Fukushi M., Oie M., Arai M., Tanaka Y., Miyawaki T., Gejyo F., Arakawa M., and Fujii M. : Interleukin-2-dependent but not independent T-cell lines infected with human T-cell leukemia virus type I selectively express CD45RO, a marker for persistent infection in vivo. *Virus Genes* 28 : 263-271,2001.
9. 宮脇利男 : autoimmune-lymphoproliferative症候群(ALPS)。「小児の症候群」小児科診療(増)64 : 319,2001.
10. 篠崎健太郎、金兼弘和、宮脇利男 : SAP(SLAM-associated protein)の異常とEBウイルス感染。免疫 11 : 109-113,2001.
11. 須磨崎 亮、小林千恵、伊本夏樹、松井 陽、金兼弘和、宮脇利男 : X L P : EBウイルスに特異的な免疫不全症。組織培養工学 26 : 239-242,2000.
12. 宮脇利男 : 原発性免疫症候群。「今日の治療指針2001」多賀須幸男他編、837-838、医学書院、東京、2001.
13. 二谷 武、宮脇利男 : 抗体欠乏を主とする免疫不全。「小児疾患の診断治療基準」小児内科小児外科編集委員会共編、236-237、東京医学社、東京、2001.

(野々山恵章)

1. Nonoyama, S. Wiskott-Aldrich syndrome. *Current Allergy Report*, 1:430-437, 2001
2. Ito, I., Ishida, T., Hashimoto, T., Atita, M., Osawa, M., Mishima, M. S. Nonoyama. Hyper IgM syndrome with systemic tuberculosis. *Scan.J. Infect.Diseases*. in press.
3. Jo EK, H. Kanegane, S. Nonoyama, et al. Characterization of mutations, including a novel regulatory defect in the first intron in Bruton's tyrosine kinase gene from seven Korean x-linked agammaglobulinemia families. *J. Immunol.* 167:4038-4045, 2001.
4. Jin S. Nonoyama, S. Mizutani. Characterization of soluble CD40 ligand released from human activated platelets. *J. Med. Dent. Sci.* 48:23-27, 2001

(岩田 力)

1. Chitose Yoshimura, Misato Miyamasu, Hiroyuki Nagase, Motoyasu Iikura, Masao Yamaguchi, Oichi Kawanami, Yutaka Morita, Tsutomu Iwata, Kazuhiko Yamamoto, and Koichi Hirai: Glucocorticoids induce basophil apoptosis. *Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 215-20
2. S.-H. Cui, F. Tanabe, H. Terunuma, Y. Iwatani, H. Nunoi, K. Agematsu, A. Komiyama, A. Nomura, T. Hara, T. Onodera, T. Iwata and M. Ito : A thiol proteinase inhibitor, E-64-d, corrects the abnormalities in concanavalin-A cap formation and the lysosomal enzyme activity in leucocytes from patients with Chediak-Higashi syndrome by reversing the down-regulated protein kinase C activity. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:283-290
3. 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

4. 岩田 力 : Nezelof症候群 小児科診療 vol.64 増刊号、 p.338, 2001

(小安重夫)

1. Frucht DM, Fukao T, Bogdan C, Schindler H, O' Shea JJ, Koyasu S: IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol* 22:556, 2001.
2. Fukao T, Yamada T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Takayama T, Asano T, Takeuchi T, Kadowaki T, Hata Ji J, Koyasu S: Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice. *Nat Immunol* 3:295, 2002.
3. Koyasu S: Beating a kinase? *Nat Immunol* 2:897, 2001.
4. Ohteki T, Suzue K, Maki C, Ota T, Koyasu S: Critical role of IL-15-IL-15R for antigen-presenting cell functions in the innate immune response. *Nat Immunol* 2:1138, 2001.
5. Ohteki T, Koyasu S: Role of antigen-presenting cells in innate immune system. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 49:S47, 2001.
6. Ohteki T, Maki C, Koyasu S: Overexpression of Bcl-2 differentially restores development of thymus-derived CD4-8+ T cells and intestinal intraepithelial T cells in IFN-regulatory factor-1-deficient mice. *J Immunol* 166:6509, 2001.
7. Ohyama M, Amagai M, Tsunoda K, Ota T, Koyasu S, Hata Ji J, Umezawa A, Nishikawa T: Immunologic and histopathologic characterization of an active disease mouse model for pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 118:199, 2002.
8. Sano M, Fukuda K, Sato T, Kawaguchi H, Suematsu M, Matsuda S, Koyasu S, Matsui H, Yamauchi-Takahara K, Harada M, Saito Y, Ogawa S: ERK and p38 MAPK, but not NF-kappaB, are critically involved in reactive oxygen species-mediated induction of IL-6 by angiotensin II in cardiac fibroblasts. *Circ Res* 89:661, 2001.
9. Suzue K, Reinherz EL, Koyasu S: Critical role of NK but not NKT cells in acute rejection of parental bone marrow cells in F1 hybrid mice. *Eur J Immunol* 31:3147, 2001.
10. Suzuki A, Yamaguchi MT, Ohteki T, Sasaki T, Kaisho T, Kimura Y, Yoshida R, Wakeham A, Higuchi T, Fukumoto M, Tsubata T, Ohashi PS, Koyasu S, Penninger JM, Nakano T, Mak TW: T cell-specific loss of Pten leads to defects in central and peripheral tolerance. *Immunity* 14:523, 2001.
11. Tsunoda K, Ota T, Suzuki H, Ohyama M, Nagai T, Nishikawa T, Amagai M, Koyasu S: Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental pemphigus vulgaris. *Eur J Immunol* 32:627, 2002.

(斉藤 隆)

1. Arase, H., Suenaga, T., Arase, N., Kimura, Y., Ito, K., Shiina, R., Ohno, H. and Saito, T.: Negative regulation of expression and function of FcγRIII by CD3ζ in murine NK cells. *J. Immunol.* 166(1):21-25, 2001.
2. Tomita, K., Saijo, K., Yamasaki, S., Iida, T., Nakatsu, F., Arase, H., Ohno, H., Shirasawa, T., Kuriyama, T., O'Shea, J. J. and Saito, T.: Cytokine-independent Jak3 activation upon TCR stimulation through direct association of Jak3 and the TCR complex *J. Biol. Chem.* 276(27): 25378-25385, 2001.
3. Arase, H., Saito, T., Phillips, J. H. and Lanier, L. L.: The mouse NK cell-associated antigen recognized by DX5 mAb is

CD49 β (α 2 integrin, VLA-2). *J. Immunol.* 167(3): 1141-1144, 2001.

4. Takeuchi, A., Yamasaki, S., Takase, K., Nakatsu, F., Arase, H., Onodera, M. and Saito, T.: E2A and HEB activate the pre-TCR α promoter during immature T cell development. *J. Immunol.* 167(4):2157-2163, 2001.
5. Yamasaki, S., Nishida, K., Hibi, M., Sakuma, M., Shiina, R., Takeuchi, A., Ohnishi, H., Hirano, T. and Saito, T.: Docking protein Gab2 is phosphorylated by ZAP-70 and negatively regulates T cell receptor signaling by recruitment of inhibitory molecules. *J. Biol. Chem.* 276(48): 45175-45183, 2001.
6. Itoh, K., Sakakibara, M., Yamasaki, S., Takeuchi, A., Arase, H., Miyazaki, M., Nakajima, N., Okada, M. and Saito, T.: Negative regulation of immune synapse formation by anchoring lipid raft to cytoskeleton through Cbp-EBP50-ERM assembly. *J. Immunol.* 168(2):541-544, 2002
7. Azeredo da Silveira, S., Kikuchi, S., Fossati-Jimack, L., Moll, T., Saito, T., Verbeck, J. S., Botto, M., Walport, M. J., Carroll, M. and Izui S.: Complement activation selectively potentiates the pathogenicity of the IgG2b and IgG3 isotypes of a high affinity anti-erythrocyte autoantibody. *J. Exp. Med.* 195(6):665-672, 2002.
8. Ioan-Facsinay, A., de Kimpe, S. J., Hellwig, S. M. M., van Lent, P. L., Hofhuis, F. M. A., van Ojik, H. H., Sedlik, C., da Silveira, S. A., Gerber, J., de Jong, Y. F., Roozendaal, R., Aarden, L. A., van den Berg, W. B., Saito, T., Mosser, D., Amigorena, S., Izui, C., van Ommen, G-J. B., van Vugt, M., van de Winkel, J. G. J. and Verbeck, J. S.: Fc γ RI (CD64) contributes substantially to severity of arthritis, hypersensitivity responses and protection from bacterial infection. *Immunity* 16(3):391-402, 2002.
9. Yokosuka, T., Takase, K., Suzuki, M., Nakagawa, Y., Taki, S., Takahashi, H., Fujisawa, T., Arase, H. and Saito, T.: Predominant role of TCR α chain in forming pre-immune TCR repertoire revealed by clonal TCR reconstitution system. *J. Exp. Med.* In press.

(柘植郁哉)

1. Aoshima T, Kajita M, Sekido Y, Ishiguro Y, Tsuge I, Kimura M, Yamaguchi S, Watanabe K, Shimokata K, Niwa T. Mutation Analysis in a Patient with Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: A Compound Heterozygote with 103-121del and I460T > A of the ALDH5A1 Gene. *Hum Hered.* 2002; 53:42-4.
2. Yoshimi A, Tsuge I, Namizaki H, Hoshino Y, Kimura H, Takahashi Y, Watanabe N, Kuzushima K, Kojima S. Epstein-Barr virus-specific T-cell cytotoxicity is mediated through the perforin pathway in patients with lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2002; 116:710-5.
3. Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T. Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2001; 115:105-11.
4. Kimura H, Morita M, Tsuge I, Hoshino Y, Tanaka N, Ito Y, Morishima T. Vidarabine Therapy for Severe Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23:294-299.
5. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, Morishima T. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood.* 2001 15; 98:280-6.
6. Tsuge I, Morishima T, Kimura H, Kuzushima K, Matsuoka H. Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection. *J Med Virol.* 2001; 64:141-8.
7. 山田元人, 富田 靖, 柘植郁哉 網状の色素沈着 臨床例 Cole-Engman症候群の疑診例 皮膚病診療23巻9号 Page 915-918.
8. 柘植郁哉 蒲池吉朗 小児疾患の診断治療基準 重症複合免疫不全症 小児内科33巻増刊号 Page234-235.

(土屋 滋)

1. Kawai S, Minegishi M, Ohashi Y, Sasahara Y, Kumaki S, Konno T, Miki H, Derry J, Nonoyama S, Miyawaki T, Horibe K, Tachibana N, Kudoh E, Yoshimura Y, Izumikawa Y, Sako M, Tsuchiya S. Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods*. 260:195-205, 2002.
2. Sasahara Y, Fujie H, Kumaki S, Ohashi Y, Minegishi M, Tsuchiya S. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Paediatr.*;90:1348-51, 2001.
3. Sasahara Y, Kumaki S, Ohashi Y, Minegishi M, Kano H, Bessho F, Tsuchiya S. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol*. 74:109-14, 2001.
4. Kumaki S, Villa A, Asada H, Kawai S, Ohashi Y, Takahashi M, Hakozaiki I, Nitanai E, Minegishi M, Tsuchiya S. Identification of anti-herpes simplex virus antibody-producing B cells in a patient with an atypical RAG1 immunodeficiency. *Blood*. 98:1464-8, 2001.
5. Minegishi M, Ohashi Y, Kumaki S, Sasahara Y, Hayashi T, Asada H, Okuyama T, Hakozaiki I, Sato T, Tsuchiya S. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant*. 27:883-6, 2001.
6. Asao H, Okuyama C, Kumaki S, Ishii N, Tsuchiya S, Foster D, Sugamura K. Cutting edge: the common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex. *J Immunol*. ;167:1-5, 2001.
7. Usui K, Sasahara Y, Tazawa R, Hagiwara K, Tsukada S, Miyawaki T, Tsuchiya S, Nukiwa T: Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res* 2: 188-192, 2001

(原 寿郎)

1. Suga N, Takada H, Nomura A, Ohga S, Ishii E, Ihara K, Ohshima K, Hara T: Perforin defects of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Br J Haematol*. 116:346-9, 2002
2. Nomura A, Takada H, Jin C, Tanaka T, Ohga S, Hara T: Functional analyses of cord blood natural killer cells and T cells: a distinctive interleukin-18 response. *Exp Hematol*. 29:1169-1176, 2001
3. Cui SH, Tanabe F, Terunuma H, Iwatani Y, Nunoi H, Agematsu K, Komiyama A, Nomura A, Hara T, Onodera T, Iwata T, Ito M: A thiol proteinase inhibitor, E-64-d, corrects the abnormalities in concanavalin A cap formation and the lysosomal enzyme activity in leucocytes from patients with Chediak-Higashi syndrome by reversing the down-regulated protein kinase C activity. *Clin Exp Immunol*. 125:283-290, 2001
4. Takahata Y, Takada H, Nomura A, Ohshima K, Nakayama H, Tsuda T, Nakano H, Hara T: Interleukin-18 in human milk. *Pediatr Res*. 50:268-272, 2001
5. Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Takahata Y, Obinata K, Hamada K, Hara T: Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial IFN- γ R1 deficiency. *J. Infect Dis*. 2002 (accepted)
6. Ohga S, Nomura A, Takada H, Ihara K, Kawakami K, Yanai F, Takahata Y, Tanaka T, Kasuga N, Hara T: Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J Infect Dis* 183:1-7, 2001
7. Ohga S, Kubo E, Nomura A, Takada H, Suga N, Ishii E, Suminoe A, Inamitsu T, Matsuzaki A, Kasuga N, Hara T: Quantitative monitoring of circulating Epstein-Barr virus DNA for predicting the development of posttransplantation lymphoproliferative disease. *Int J Haematol* 73:323-326, 2001

8. Saito M, Ohga S, Endoh M, Nakayama H, Hara T, Yoshida S: H₂O₂ nonproduction as a phenotype in *Streptococcus pyogenes* strains: its relation to stationary-phase survival and resistance to intracellular killing by granulocytes of chronic granulomatous disease patients. *Microbiology* 147:2469-2477, 2001
9. Koga Y, Kuromaru R, Takada H, Hara T: Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune thyroid disorders and autoimmune cholangitis. *Rheumatology* 40:942-943, 2001
10. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T: Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis* 7:128-132, 2001
11. Tokunaga Y, Ohga S, Suita S, Matsushima T, Hara T: Moyamoya syndrome with spherocytosis: Effect of splenectomy on strokes. *Pediatr Neurology* 25:75-77, 2001
12. Ohga S, Matsumoto N, Takada H, Nomura A, Matsuda T, Hara T: Progressive vascular calcification in autoimmune polyglandular syndrome type I. *Pediatr Radiol*. 31:213-214, 2001
13. Ohga S, Nomura A, Takada H, Terao H, Harada N, Hara T: Expansion of trisomy 8 and Sweet syndrome in a prolonged course of childhood aplastic anemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2001 (in press)
14. Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kinukawa N, Takabayashi A, Nishima S, Hara T: Association of IFN-gamma and IFN regulatory factor 1 polymorphisms with childhood atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107:499-504, 2001
15. Saito M, Kajiwara H, Ishikawa T, Iida K, Endoh M, Hara T, Yoshida SI: Delayed onset of systemic bacterial dissemination and subsequent death in mice injected intramuscularly with *Streptococcus pyogenes* strains. *Microbiol Immunol* 45: 777-786, 2001
16. Matsuzaki A, Ishii E, Nagatoshi Y, Eguchi H, Koga H, Yanai F, Inada H, Nibu K, Tamai Y, Akiyoshi K, Nakayama H, Hara T, Take H, Miyazaki S, Okamura J: Long-term outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with protocols AL841, AL851 and ALHR88: Results of the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol*, 73: 369-377, 2001
17. Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Nakayama H, Hara T: High expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in blast cells from patients with Down syndrome suffering from transient myeloproliferative disorder and organ fibrosis. *Brit J Haematol*, 115: 472-475, 2001
18. Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H, Ishii S, Hara T: Unrelated cord blood transplantation for an infant with chemotherapy-resistant progressive Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*, in press.
19. Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hoshina T, Hara T: Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, in press.
20. Hikino S, Nakayama H, Yamamoto J, Kinukawa N, Sakamoto M, Hara T: Food allergy and atopic dermatitis in low birth weight infants during early childhood. *Acta Paediatr* 90: 850-855, 2001
21. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Nakayama H, Takahata Y, Kinukawa N, Narazaki Y, Hara T: Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of insulin-like growth factor-I and growth hormone. *Pediatr Res* 50:732-736, 2001
22. Nakayama H, Suzuki S, Hikino S, Tezuka J, Hara T: Multiple cerebral arteriovenous fistulas and malformations in the neonate. *Pediatr Neurol* 25(3): 236-238, 2001
23. Kanemitsu S, Ihara K, Ahmed S, Otsuka T, Takeuchi T, Nagayama J, Kuwano M, Hara T: A functional polymorphism in Fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* (in press)

24. Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Wafaa M, Bassuny, Kusuhara K, Nihei K, Takeshita K, Hara T: Contribution of the interleukin-4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* (in press)
25. Ihara K, Ahmed S, Nakao F, Kinukawa N, Kuromaru R, Matsuura N, Iwata I, Nagafuchi S, Kohno H, Miyako K, Hara T: Association studies of CTLA-4, CD28, and ICOS gene polymorphisms with type 1 diabetes in the Japanese population. *Immunogenetics* 53:447-454, 2001
26. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, Takeuchi T, Hara T: Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese population. *Rheumatology* 40:662-667, 2001
27. Ahmed S, Ihara K, Wafaa MB, Kuromaru R, Kohno H, Miyako K, Matsuura N, Iwata I, Nagafuchi S, Hara T: Association study between CD30 and CD30 ligand genes and type 1 diabetes in the Japanese population. *Gene & Immun* (in press)
28. Kuromaru R, Kohno H, Hara T: Changes in adiposity and overweight are associated with growth response but not with decrease in low-density lipoprotein cholesterol levels during growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology* (in press)
29. Tajiri T, Tanaka S, Shono K, Suita S, Ihara K, Hara T: Quick and quantitative analysis of gene dosages associated with prognosis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 166:89-94, 2001
30. Ahmed S, Ihara K, Sasaki Y, Nakao F, Nishima S, Fujino T, Hara T: Novel polymorphism in the coding region of the IL-13 receptor alpha' gene: association study with atopic asthma in the Japanese population. *Exp Clin Immunogenet* 17: 18-22, 2000
31. Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Igarashi H, Joh-o K, Ishikawa S, Hara T: Rapid detection of the 22q11.2 deletion with quantitative real-time PCR. *Mol Cell Probe* 15: 71-73, 2001
32. Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, Igarashi H, Joh-o K, Kinugawa N, Kusuhara K, Hara T: Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* (in press)
33. Takada H, Nomura A, Ohga S, Hara T: IL-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk & Lymphoma* 42:21-28, 2001
34. 原 寿郎：補体欠損症の病因・病態と治療 *小児内科* 33: 2044-2048, 2001
35. 原 寿郎：Innate immunity と疾患 オーバービュー *現代医療* 33: 86-92, 2001
36. 原 寿郎：補体系の異常と免疫不全症 *Immunology Frontier* 11: 179-181, 2001 6.
37. 原 寿郎：アレルギーと遺伝 *化学と生物* 39:723-728, 2001
38. 高田英俊, 佐々木由佳, 野村明彦, 原 寿郎：インターフェロン-γ レセプター欠損症 *臨床免疫* 35:241-246, 2001
39. 原 寿郎：小児のエイズ 今日の治療指針（分担） 2002年版
40. 原 寿郎：白血球マイコバクテリア殺菌障害 *免疫学事典*（分担） 2001年版
41. 原 寿郎：低補体血症 *免疫学事典*（分担） 2001年版
42. 原 寿郎：血管神経性浮腫 *免疫学事典*（分担） 2001年版