

5. IgAへのclass switchを反映するcircular DNA側の転写 (circle transcripts) をnested-PCR法にて評価した。

6. 血漿TGFβ1濃度をELISA法にて測定した。

**【結果】**

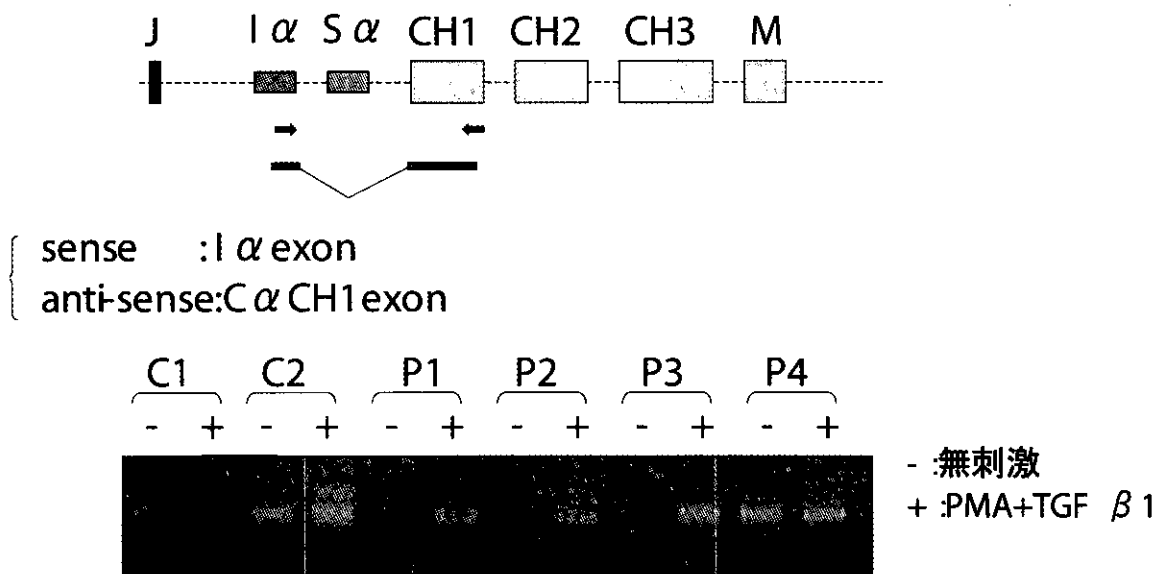
Southern blotではゲノム上定常部領域の大きな欠失、スイッチ領域の欠失は認められなかった。定常部領域の塩基配列を調べたが、健常人にもみられるポリモルフィズムは存在したが、Cα定常部領域ならびにIαのプロモーター部はTGFβ1 responsible elementを含め病因と考えられる変異は認められなかった。そこで、クラススイッチに先立って誘導されてくるCα germline transcriptsについて解析した (図1)。無刺激では選択的IgA欠損症ではgerm line transcriptsの発現がみられなかった。PMAとTGFβ1の刺激により発現誘導された。Cα mature transcriptsは選択的IgA欠損症において

発現が低下していたが、二次性のIgA欠損症ではほぼコントロールと同程度に発現していた (図2)。PMAとTGFβ1の刺激によりコントロールより弱いものの発現誘導される症例もあった。次にクラススイッチの有無について検討するため、クラススイッチによりきりだされてくる環状DNAに発現するIα-Cμというcircle transcriptsの発現について検討した。無刺激では選択的IgA欠損症において発現が認められなかったが、刺激により発現を認めた。

**【考案・結論】**

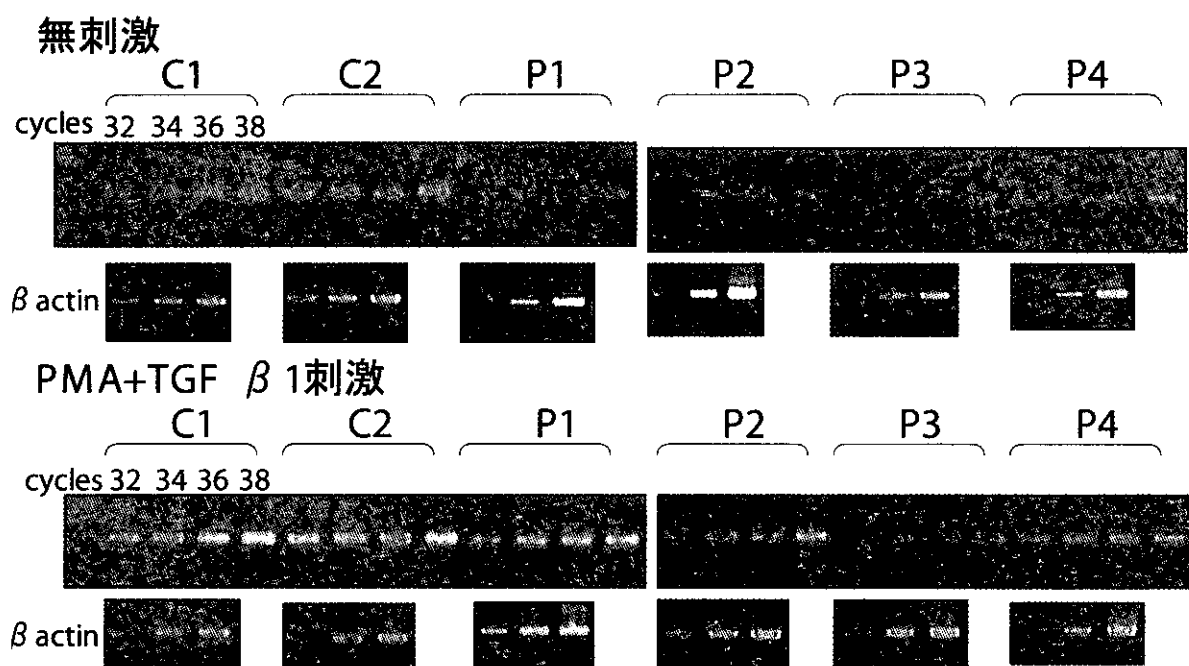
選択的IgA欠損症の病因遺伝子はある特定のMHCとリンクしていると報告されている。しかし、今だ特定の遺伝子にたどりついていない。そこで、IgA欠損症の病因遺伝子を明らかにするために、患者リンパ球での分化障害部位の解析を行った。IgM陽性のB細胞からIgA陽性に分化するにはクラ

**Germline transcripts**



無刺激においてコントロール、P4では、germlinetranscripts の発現を認めたが、P1、P2、P3では認めなかった。PMA+TGF β 1刺激により発現を認めた。

## Mature transcripts



・無刺激においてP1、P2、P3は、コントロールに比べ発現が低下していた。  
 ・刺激後、P1、P2ではコントロールより弱いものの、発現が誘導された。

スイッチが必要であり、このステップについて検討した。今回解析した選択的IgA欠損症では、germline transcripts発現量が正常に比べ低下しており、PMA+TGF  $\beta$  1刺激により誘導された。PMA+TGF  $\beta$  1刺激に対する反応性は保たれ、IgAへのクラススイッチも誘導されることよりgermline transcriptsの発現低下が病態として重要であると考えられる。

今回培養刺激に用いたPMA+TGF  $\beta$  1に相当する刺激が、生体内で低下している可能性があるが、血漿TGF  $\beta$  1値の著明な異常を認めなかった。IgAへのクラススイッチが行われる場での刺激の低下は否定できない。

二次性IgA欠損症でのP4では、無刺激でもgermline transcripts、mature transcripts発現の低下は認められないためclass switch 以後の障害である事が推測される。

以上より、C  $\alpha$  germline transcriptsの発現低下がど

のような機序でおこるかを明らかにすることが今後の課題と考えられる。C  $\alpha$  germline transcriptsの発現のプロモーター領域には異常がなくTGF  $\beta$  1の血漿中の値も異常がなかったことより、今回の実験系で用いたPMAに相当する生体内での刺激がT細胞側から入らない、B細胞にそのreceptorまたはシグナルの伝達異常がある等の可能性が考えられる。また、B細胞がIgAへクラススイッチがおこる場へ移動することができないということも想定される。今後これらの要因についてさらに解析を行いたい。

### 【参考文献】

1) Tashita H., Fukao T., Kaneko H., Teramoto T., Inoue R., Kasahara K. and Kondo N. Molecular basis of selective IgG2 deficiency. The mutated membrane-bound form gamma2 heavy chain caused complete IgG2 deficiency in two Japanese siblings.

J. Clin. Invest. 101: 677-681, 1998.

2) Terada T., Kaneko H., Fukao T., Tashita H., Li A., Takemura M. and 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

3) Terada T., Kaneko H., Li A-I., Kasahara K., Ibe M., Yokota S. and Kondo N. Analysis of IgG subclass deficiency. : First reported case of IgG2, IgG4 and IgA deficiency caused by deletion of C  $\alpha$  1,  $\psi$  C  $\gamma$  1, C  $\gamma$  2, C  $\gamma$  4 and C  $\epsilon$  in a Mongoloid patient. J. Allergy Clin. Immunol. 108: 602-6, 2001

## Molecular basis of selective IgA deficiency

Hideo Kaneko, Tsutomu Asano, Toshiyuki Fukao, Tomoyoshi Terada, Naomi Kondo

Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

Selective IgA deficiency is the most common humoral defect and results in an increased susceptibility to respiratory tract and gastrointestinal infections. We analysed molecular basis of IgA deficiency. In the patients the decreased expression of C  $\alpha$  germline transcripts was detected. The stimulation of TGF-  $\beta$  1 and PMA up-regulated the expression of C  $\alpha$  germline transcripts in both control and patients. Circle transcripts were not detected in the patients without stimulation. The stimulation of TGF-  $\beta$  1 and PMA induced the expression of circle transcripts in the patients. In the patients the decreased level of C  $\alpha$  mature transcripts were detected without stimulation. In some patients the stimulation of TGF-  $\beta$  1 and PMA induced the expression of C  $\alpha$  mature transcripts in the patients. Collecting these results, the decreased expression level of C  $\alpha$  germline transcripts is critical for the pathogenesis of selective IgA deficiency.

## X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症の臨床診断に関する検討

種 市 尋 宙 (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)  
二 谷 武 (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連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症 (XLA) の臨床診断は生後半年ころより始まる反復性の細菌感染と家族歴によって2歳までに診断されると教科書的には記載されているが、非典型例も少なからず存在する。当教室ではこれまで100例以上のXLAの遺伝子診断を行ってきたが、今回わが国のXLAの臨床診断に関して検討を行った。臨床症状の記載が明らかな102例を対象とした。家族歴を有していたのは38例 (37%) であった。臨床診断について30ヶ月未満 (乳児群)、30ヶ月以上7歳未満 (幼児群)、7歳以上 (学童群) の3群に分けて検討を行った。XLAの診断のきっかけとなった感染症は乳児群では中耳炎、肺炎が多かったが、幼児群では肺炎の他髄膜炎、関節炎が比較的多く認められた。また年長児群では肺炎が多かった。XLAの臨床診断にあたっては家族歴や発症年齢に関係なく反復する感染症や重症感染がきっかけとなることがあるので注意が必要である。

### 【はじめに】

X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症 (以下XLA) は原発性免疫不全症候群の中で最も頻度の高い疾患である。XLAの本態は成熟B細胞の欠如による抗体産生の欠落であり、その結果細菌に対し易感染性を示す。教科書的には母親からの移行抗体が消失する生後6ヶ月前後から中耳炎や肺炎などの細菌感染を繰り返し、易感染性や幼児期死亡などの家族歴が判明することから診断にいたるとされている。近年、原因遺伝子の特定<sup>1) 2)</sup> や簡易診断法の開発<sup>3)</sup> により多くの症例が診断されるようになった。その中には非典型例が少なからず存在することが明らかとなってきており、XLAの臨床症状に対する再検討の報告が相次いでいる<sup>4) 5)</sup>。そこで今回当教室で行ってきた100例以上のXLA遺伝子診断例を対象にわが国における臨床診断の特徴につき検討を行った。

### 【対象と方法】

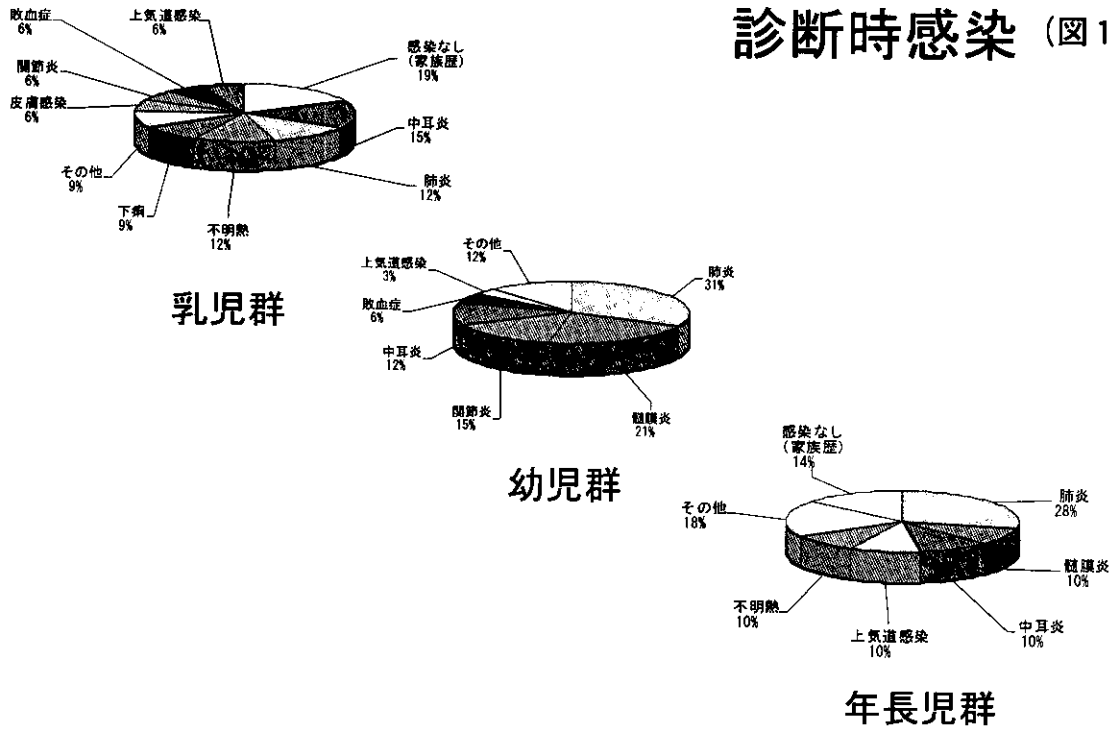
これまで当教室での遺伝子診断にて確認された

XLA症例の中から臨床症状の記載が明らかな102例を対象とした。XLAと診断する契機になった感染症を診断時感染と定義し、それ以前のいわゆる既往歴にあたる感染症を診断前感染とした。また年齢ごとに3群に分け、30ヶ月未満 (乳児群: 37例)、30ヶ月以上7歳未満 (幼児群: 43例)、7歳以上 (学童群: 22例) とし、各群における臨床診断の差異について検討を行った。

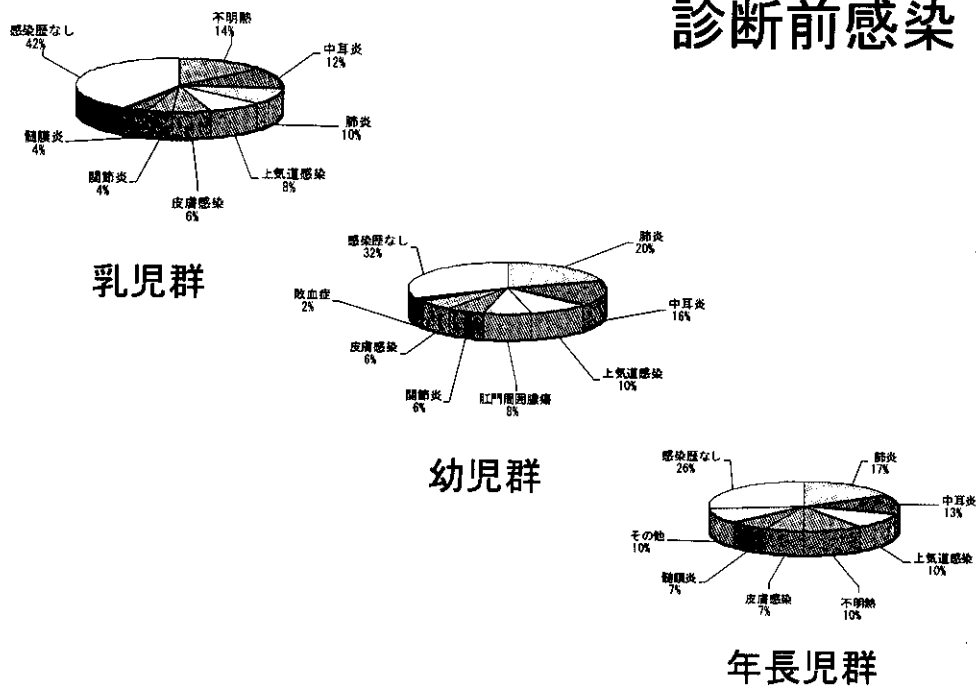
### 【結 果】

診断前感染においては各年齢群とも従来から言われているように中耳炎、肺炎、上気道感染といった呼吸器関連の感染が多かった。(図1) 乳児群で最も多くの割合を占めた不明熱については感染巣が判明しなかった症例であるがそのほとんどが外来治療にて軽快する軽症例であった。幼児群では肛門周囲膿瘍が他の群に比べ多く認められていた。一方、感染歴なしの症例、つまり診断時に主だった既往歴が認められなかった症例は乳児群では42%認められ、幼児群では32%、学童群では

## 診断時感染 (図1)



## 診断前感染 (図2)



26%と年齢が上がれば徐々にその割合は減少していた。診断時感染に関しては、乳児群で最も多かったものが家族歴から推定され感染を起こす前に診断がついた症例であった。(図2) これらは兄が罹患者であったり、母が保因者であることなどが判明したことにより早期に診断されていた。また乳児群においてのみ消化器症状から診断にいたった症例が認められた。今回の検討で特徴的だったのは幼児群における診断時の感染であった。他の群に比べ肺炎、髄膜炎、関節炎といった重篤な感染が多く、その他の中にも膿胸や乳突蜂巣炎などが含まれていた。今回対象の102例の中で診断時の感染により死亡した症例は2例あり、1例はこの幼児群の敗血症例でもう1例も乳児群における敗血症例であった。いずれの症例も緑膿菌感染による敗血症性ショックが死因であった。学童群でも同様に診断時の契機となった感染では重篤な疾患が多く認められていた。今回診断の契機になると考えられているIgG値と家族歴についても検討を行った。診断時における平均IgG値では乳児群で127.8mg/dlともっとも低く、学童群では281.7mg/dlと年齢群ごとに高くなっていた。しかし、個々の症例におけるIgG値の幅は大きく、症例によってはほぼ正常値であるものもあった。家族歴は102例中38例(38%)に認められた。

#### 【考 察】

今回の結果からXLAでは時間の経過とともに重篤な感染を起こす危険度がより高まり、幼児期以前での早期診断の重要性が示された。その上で重要な情報となるものが診断契機である。低IgG血症の判明はXLAを疑う大きな契機となっているが、今回の結果からIgG値が正常であったとしても除外診断を行う際にはそれのみを重視せず、リンパ球サブセットにおけるB細胞の検索も合わせて行うことが重要であるといえる。また劇症型の感染症や通常量の抗生剤使用に対して抵抗性の感染症、予防接種後の重症化などが本疾患を疑う契機となった症例が認められた。その他にもまれな例としては血液型判定が不能であることから低 $\gamma$ グロブリン血症が判明し診断にいたった症例が認

められた。消化器症状が診断契機となった症例に関してその病原体は今回の検討では判明していないがXLAにおける感染症は細菌に対する易感染のみではなくエンテロウイルス感染症のように抗体による中和が重要な役割を負っているウイルス感染症でも重篤化や反復例が認められるため注意が必要である。家族歴に関しては、診断時の重要な情報ではあるが明らかな症例は半数以下と意外に少ないということも念頭においておく必要がある。今回の検討では必ずしも教科書的な乳児期発症の繰り返す感染や家族歴が診断にいたる契機とはなっておらず、非典型例の把握は重要な意味を持っていると思われる。XLAの診断法はすでに確立されており、さらなる予後改善に向けて重要な点は臨床現場でいかにして早期にXLAの存在を疑えるかということである。その一助とすべく今後もさらに症例を蓄積し、より詳細な解析を行っていくことが重要であると思われる。

#### 【文 献】

- 1) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, et al : Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72 : 279-290,1993
- 2) Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, et al : The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 361 : 226-234,1993
- 3) Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al : Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 91 : 595-602, 1998
- 4) Conley ME, Howard V, : Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 141 : 566-571, 2002
- 5) Plebani A, Soresina A, Rondelli R, : Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patient with X-linked agammaglobulinemia : An Italian multicenter study. *Clin Immunol* 104 : 221-230, 2002

# Clinical manifestations of X-linked agammaglobulinemia in Japan

Hiromichi Taneichi, Hirokazu Kanegane, Takeshi Futatani, Toshio Miyawaki

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

The clinical diagnosis of X-linked agammaglobulinemia (XLA) is generally made by a presence of family history and recurrent bacterial infections in the first 2 years of life. But atypical cases of XLA were also reported. We have diagnosed more than 100 patients with XLA by genetic analysis. In this study, we evaluate clinical manifestations of XLA in Japan. We enrolled 102 patients with a detailed description of clinical symptoms and fall into 3 groups according to age (< 30 months : infancy group , 30 months-6years : children group , 7years  $\leq$  : older children group). Family history was positive for XLA in 38 cases (37%). In infancy group, otitis media and pneumonia were more common infections at the time of diagnosis. Pneumonia, meningitis and arthritis were more common in children group. In older children group, pneumonia was most common. We have to pay attention to diagnosis of XLA, because recurrent bacterial infections in adult and overwhelming infections are sometimes one of the first signs of the disease.

## IV 発表文献リスト



## 研究成果の刊行に関する一覧

(宮脇利男)

1. Nomura K, Kanegane H, Karasuyama H, and Miyawaki T: Genetic defect in human X-linked agammaglobulinaemia impedes the maturational evolution of pro-B cells into later stage of pre-B cells in the B-cell differentiation pathway. [Leucocyte typing VII] Mason D ed., 129-131, Oxford university press, New York, 2002.
2. Kanegane H, Futatani T, Nomura K, and Miyawaki T: Genetic analysis of X-linked agammaglobulinaemia identified by flow cytometric analysis in unrelated 65 Japanese families. [Leucocyte typing VII] Mason D ed., 129-131, Oxford university press, New York, 2002.
3. Shinozaki K, Kanegane H, Matsukura H, Sumazaeki R, Tsuchida M, Makita M, Kimoto Y, Kanai R, Tsumura K, Kondoh T, Moriuchi H, and Miyawaki T: Activation-dependent T cell expression of the X-linked lymphoproliferative disease gene product SLAM-associated protein and its assessment for patient detection. Int Immunol 14: 1215-1223, 2002.
4. Wang Y, Kanegane H, Sanal O, Tezcan I, Ersoy F, Futatani T, and Miyawaki T: Novel *Ig $\alpha$  (CD79a)* gene mutation in a Turkish patient with B cell-deficient agammaglobulinemia. Am J Med Genet 108: 333-336, 2002.
5. Kawai S, Minegishi M, Ohashi Y, Sasahara Y, Kumai S, Konno T, Miki H, Derry J, Nonoyama S, Miyawaki T, Horibe K, Tachibana N, Kudoh E, Yoshimura Y, Izumikawa Y, Sako M, and Tsuchiya S: Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. J Immunol Method 260: 195-205, 2002.
6. Katamura K, Hattori H, Kunishima T, Kanegane H, Miyawaki T, and Nakahata T: Non-progressive viral myelitis in X-linked agammaglobulinemia. Brain Dev 24: 109-111, 2002.
7. Inaba K, Miyawaki T, Longnecker R, Matsukura H, Tsukada S, and Kurosaki T: Bruton's tyrosine kinase regulates B cell antigen receptor-mediated JNK1 response through Rac1 and phospholipase C- $\gamma$  2 activation. FEBS Lett 13: 260-262, 2002.
8. Morikawa K, Morikawa S, Nakamura M, and Miyawaki T: Characterization of granulocyte colony-stimulating factor receptor expressed on human lymphocytes. Brit J Haematol 118: 296-304, 2002.
9. Tani SM, Wang Y, Kanegane H, Futatani T, Pinto J, Vilela MMS, and Miyawaki T: Identification of mutations of Bruton's tyrosine kinase gene (BTK) in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. Hum Mutat 531: 195-205, 2002.
10. Hirata D, Nara H, Inaba T, Muroi R, Kanegane H, Miyawaki T, Okazaki H, and Minota S: von Recklinghausen disease in a patient with X-linked agammaglobulinemia. Intern Med. 41: 1039-1043, 2002.
11. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, and Tosato G: Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 44: 239-249, 2002.
12. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, Takemoto 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. Clin Immunol 103: 34-42, 2002.
13. Kanegane H, Vilela MMS, Wang Y, Futatani T, Matsukura H, and Miyawaki T: Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting glomerulonephritis. Pediatr Nephrol, in press.
14. Amoras ALB, Kanegane H, Miyawaki T, and Vilela MMS: Defective Fc, CR1 and CR3-mediated monocyte phagocytosis and chemotaxis in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia patients. J Invest Allergol Clin Immunol, in press.
15. 宮脇利男、金兼弘和：先天性免疫不全症の遺伝子異常。「免疫疾患-state of arts Ver.2」今西二郎他編、477-482、医歯薬出版、東京、2002。
16. 金兼弘和、宮脇利男：抗体産生不全を主とする免疫不全症。「小児科学第2版」伊藤克己他編、717-721、医学書院、東京、2002。
17. 金兼弘和、宮脇利男：B T K異常を伴わないB細胞欠損型無ガンマグロブリン血症。小児内科増刊「小児疾患診療のための病態生理1」小児内科・小児外科編集委員会編、1126-1130、東京医学社、東京、2002。
18. 金兼弘和、野村恵子、二谷 武、宮脇利男：X連鎖無 $\gamma$ -グロブリン血症における $\gamma$ -グロブリン置換療法。日本臨床免疫学会会誌 25：337-343, 2002。

(小林邦彦)

1. Chintalacharuvu KR, Yu LJ, Bholra N, Kobayashi K, Fernandez CZ, and Morrison SL: Cysteine residues required for the attachment of the light chain in human IgA2. J Immunol 169: 5072-5077, 2002.
2. Tabata Y, Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, and Kobayashi K: Central nervous manifestation after steroid pulse

- therapy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr.* 161:503-504, 2002.
3. Yoshioka M, Ishigro N, Ma X-M, Kikuta H, and Kobayashi K: Protein-losing cytomegarovirus gastritis in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Digestion* 65: 234-237, 2002.
  4. Iwata A, Iwase T, Ogura Y, Takahashi T, Matsumoto N, Yoshida T, Kamei N, Kobayashi K, Mestecky J, and Moro I: Cloning and expression of the tortoise (*Trachemys scripta*) immunoglobulin joining (J)-chain cDNA. *Immunogenetics.* 54: 513-519, 2002.
  5. 寺井格, 小林邦彦: IgA欠損症. 小児内科 34巻、臨時増刊 (小児疾患診療のための病態生理1) :1136-1139, 2002.
  6. 小林邦彦: 「IgA nephropathyを考える上で今一度IgAを検証する」. 日本小児腎不全学会誌、22 : 34-37, 2002.
  7. 窪田満、小杉山清隆、小林邦彦: 分泌型IgAの機能と構造、および産生誘導機構. 粘膜免疫学 その新たな展開. アレルギー・免疫9 (9): 120-123, 2002.
  8. 小林邦彦: 免疫グロブリン、3. IgA. 長沢滋治編: タンパク質化学 第5巻: 血漿タンパク質II, 廣川書店 pp246-253, 2002.
  9. 真船直樹、小林邦彦: 免疫グロブリン(IgG, A, M, D). 検査値から読む病態と診断計画. 臨床医2002 VOL.28増刊号、中外医学社 pp945-949, 2002.
  10. 小林邦彦: 免疫グロブリンA (IgA, Immunoglobulin A). 荒川哲男、菅野健太郎、吉川敏一編著: TECHNICAL TERM消化管. 先端医学社pp140-141, 2002.
  11. 小林邦彦: 免疫不全症. 小俣政男、金沢一郎、北原光夫、山口 徹編: 内科学. 医学書院 印刷中.

(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. Tsuchiya S: Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 44: 227-238, 2002.
3. Ohga S, Ohara A, Hibi S, Kojima S, Bessho F, Tsuchiya S, Oshima Y, Yoshida N, Kashii Y, Nishimura S, Kawakami K, Nishikawa K, Tsukimoto I for the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology: Treatment responses of childhood aplastic anaemia with chromosomal aberrations at diagnosis. *Brit J Haematol* 118: 313-319, 2002.
4. 土屋 滋: X連鎖重症複合免疫不全症の遺伝子治療 日本小児血液学会雑誌 16: 2-10, 2002.
5. 土屋 滋: Kasabach-Merritt現象 小児科診療 65 suppl. 353-356, 2002.
6. 土屋 滋: 小児の遺伝子治療 小児科 43: 1872-1879, 2002.
7. 土屋 滋: CD45の異常と重症複合免疫不全症 38: 653-658, 2002.
8. 氏家恭子、菊池奈穂子、白石廣行、林 富、中村 潤、土屋 滋: 宮城県における1歳6カ月児神経芽細胞腫マス・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌 12 : 47-51, 2002.

(岩田 力)

1. Kano H, Mizuta K, Sakahara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, Saito M, Narita M, Kawarasaki H, Igarashi T, Hashizume K, and Iwata T: Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 74: 543-550, 2002.
2. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H and Tokunaga K: Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes and Immunity* 3 (Suppl 1): S21-S30, 2002.
3. 岩田 力、早川 浩: 我が国における原発性免疫不全症候群症例登録. 日本臨床免疫学会誌 25: 289-301, 2002.
4. 岩田 力: DiGeorge anomaly. 小児内科増刊号. 小児疾患診療のための病態生理 1。p.1158-1164、東京医学社、2002.

(野々山恵章)

1. Ito I, Ishida T, Hashimoto T, Atita M, Osawa M, Mishima M, Nonoyama S: Hyper IgM syndrome with systemic tuberculosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 34:305-307, 2002.
2. 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.

3. Inoue H, Kurosawa H, Nonoyama S, Imai K, Kumazaki H, Matsunaga T, Sato Y, Sugita K, and Eguchi M: X-linked thrombocytopenia in a girl. *Brit. J. Haematol.* 118:1163-1165, 2002.

(小宮山淳)

1. Nagumo H, Agematsu K, Kobayashi N, Shinozaki K, Hokibara S, Nagase H, Takamoto M, Yasui K, Sugane K, and Komiyama A: The different process of class switching and somatic hypermutation : a novel analysis by CD27(-) naive B cells. *Blood.* 99: 567-575, 2002.
2. Agematsu K, Futatani T, Hokibara S, Kobayashi N, 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. *Clin Immunol.* 103: 34-42, 2002.
3. Shiohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, and Sagara J: ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun.* 293: 1314-1318, 2002.
4. Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, Nagumo H, Naitoh H, Naganuma K, and Komiyama A: Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol.* 29: 1324-1325, 2002.
5. Kamijo T, Koike K, Nakazawa Y, Takeuchi K, Ishii E, and Komiyama A: Synergism between stem cell factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on cell proliferation by induction of cyclins. *Cytokine.* 19: 267-275, 2002.
6. Yasui K, Sekiguchi Y, Ichikawa M, Nagumo H, Yamazaki T, Komiyama A, and Suzuki H: Granulocyte macrophage-colony stimulating factor delays neutrophil apoptosis and primes its function through Ia-type phosphoinositide 3-kinase. *J Leukoc Biol.* 72: 1020-1026, 2002.
7. Kobayashi N, Agematsu K, Sugita K, Nonoyama S, Sako M, Kumaki S, Yachie A, Ochs HD, and Komiyama A: Novel Artemis gene mutations of radiosensitive severe combined immunodeficiency in Japanese families. *Human Genetics.* (in Press)
8. 上松一永、小宮山淳: 原発性免疫不全症候群. *臨床免疫.* 56: 175-179, 2002.
9. 上松一永、小林法元、菅根一男、小宮山淳: 重症複合免疫不全症候群-新たな責任遺伝子Artemis. *日本小児科学会雑誌.* 106: 1824-1828, 2002.

(近藤直実)

1. Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, and Kondo N: Mutations of the IL-12 receptor  $\beta 2$  chain gene as one of the causes of atopic diseases. *Current Advances in Pediatric Asthma and Other Allergic Diseases*, 37-42 (2002) JOMO NEWSPAPER Co., Ltd.
2. Inoue R, Sakaguchi H, Suzuki K, Kaneko H, Fukao T, Matsui E, Kato Z, Teramoto T, Watanabe M, Aoki M, and Kondo N: Genes related to the development of allergy with special reference to genes related to antigen specificity. *Current Advances in Pediatric Asthma and Other Allergic Diseases*, 121-125 (2002) JOMO NEWSPAPER Co., Ltd.
3. Terada T, Kaneko H, Fukao T, Tashita H, Li AL, Takemura M, and 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.
4. Terada T, Kaneko H, Li AL, Kasahara K, Ibe M, Yokota S, and Kondo N: Analysis of Ig subclass deficiency: First reported case of IgG2, IgG4, and IgA deficiency caused by deletion of  $C\alpha 1$ ,  $\psi C\gamma$ ,  $C\gamma 2$ ,  $C\gamma 4$ , and  $C\epsilon$  in a Mongoloid patient. *J Allergy Clin Immunol* 108: 602-606, 2001.
5. Fukao T, Nakamura H, Nakamura K, Perez-Cerda C, Baldellou A, Barrionuevo CR, Castello FG, Kohno Y, Ugarte M, and Kondo N: Characterization of six mutations in five Spanish patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: effects of amino acid substitutions on tertiary structure. *Mol Genet Metab* 75: 235-243, 2002.
6. Tomatsu S, Orii KO, Islam MR, Shah GN, Grubb JH, Sukegawa K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, and Sly WS: Methylation patterns of the human beta-glucuronidase gene locus: Boundaries of methylation and general implications for frequent point mutations at CpG dinucleotides. *Genomics* 79: 363-375, 2002.
7. Watanabe M, Kaneko H, Shikano H, Aoki M, Sakaguchi H, Matsui E, Inoue R, Kato Z, Kasahara K, Fukutomi O, Kondo T, and Kondo N: Predominant expression of 950delCAG of IL-18R alpha chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE levels in atopic Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* 109: 669-675, 2002.
8. Morimoto W, Kaneko H, Isogai K, Kasahara K, and Kondo N: Expression of BLM (the causative gene for Bloom syndrome) and screening of Bloom syndrome. *Int J Mol Med* 10: 95-99, 2002.
9. Sakaguchi H, Inoue R, Kaneko H, Watanabe M, Suzuki K, Kato Z, Matsushita S, and Kondo N: Interaction among

- human leucocyte antigen-peptide-T cell receptor complexes in cow's milk allergy: the significance of human leucocyte antigen and T cell receptor-complementarity determining region 3 loops. *Clin Exp Allergy* 32: 762-770, 2002.
10. Takusa Y, Fukao T, Kimura M, Uchiyama A, Abo W, Tsuboi Y, Hirose S, Fujioka H, Kondo N, and Yamaguchi S: Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in three Japanese patients with nonsevere forms of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 75: 227-234, 2002.
  11. Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Fujiki Y, Wanders RJ, and Kondo N: A novel aberrant splicing mutation of the PEX16 gene in two patients with Zellweger syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 292: 109-112, 2002.
  12. Kaneko H, Inoue R, Teramoto T, Morimoto W, Isogai K, Kasahara K, and Kondo N: Detection of the genes induced in activated lymphocytes by modified differential display. *J Invest Allergol Clin Immunol* 12: 86-90, 2002.
  13. Suzuki K, Inoue R, Sakaguchi H, Aoki M, Kato Z, Kaneko H, Matsushita S, and Kondo N: The correlation between ovomucoid-derived peptides, human leucocyte antigen class II molecules and T cell receptor-complementarity determining region 3 compositions in patients with egg-white allergy. *Clin Exp Allergy* 32: 1223-1230, 2002.
  14. Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, Hirao T, Akutagawa H, Kondo N, Morikawa A, and Mayumi M: Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89: 265-270, 2002.
  15. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Grubb JH, Snella EM, Gutierrez MA, Dieter T, Sukegawa K, Orii T, Kondo N, and Sly WS: Missense models [Gustm(E536A)Sly, Gustm(E536Q)Sly, and Gustm(L175F)Sly] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99: 14982-14987, 2002.
  16. Suzuki Y, Iai M, Kamei A, Tanabe Y, Chida S, Yamaguchi S, Zhang Z, Takemoto Y, Shimozawa N, and Kondo N: Peroxisomal acyl CoA oxidase deficiency. *J Pediatr*. 140: 128-130, 2002.
  17. Beamish H, Kedar P, Kaneko H, Chen P, Fukao T, Peng C, Beresten S, Gueven N, Purdie D, Lees-Miller S, Ellis N, Kondo N, and Lavin MF: Functional link between BLM defective in Bloom's syndrome and the ataxia-telangiectasia-mutated protein, ATM. *J Biol Chem*. 23: 30515-30523, 2002.
  18. Orii KE, Kato Z, Osamu F, Funato M, Kubodera U, Inoue R, Shimozawa N, and Kondo N: Changes of autonomic nervous system function in patients with breath-holding spells treated with iron. *J Child Neurol*. 17: 337-340, 2002.
  19. Kato Z, Funato M, Orii KE, Saito K, and Kondo N: Spinal muscular atrophy type 1 with anti-acetylcholine receptor antibody. *Eur J Pediatr*. 161: 293-294, 2002.
  20. Raas-Rothschild A, Wanders RJ, Mooijer PA, Gootjes J, Waterham HR, Gutman A, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N, Eshel G, Espeel M, Roels F, and Korman SH: A PEX6-defective peroxisomal biogenesis disorder with severe phenotype in an infant, versus mild phenotype resembling Usher syndrome in the affected parents. *Am J Hum Genet*. 70: 1062-1068, 2002.
  21. Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, Shimozawa N, Orii T, and Kondo N: Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet*. 47: 590-593, 2002.
  22. Kato Z, Fukutomi O, and Kondo N: Intrinsic factors for unbound theophylline. *J Invest Allergol Clin Immunol* 12: 217-219, 2002.
  23. Kato Z, Saito K, Yamada M, Asano T, and Kondo N: Proton MRS in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2002, Accept.
  24. Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Ohura T, Suzuki Y, and Kondo N: Genetic heterogeneity of peroxisome biogenesis disorders among Japanese patients : Evidence for a founder haplotype for the most common PEX10 gene mutation. *Am J Med Genet* 2002, in press.
  25. 近藤直実：アレルギー疾患. 総合臨牀 増刊号 検査計画法 51, 730-736 永井書店 (2002年5月)
  26. 近藤直実：免疫機構—生体防御機構. 小児科学 第2版, 699-703 編集 伊藤克己 大関武彦 岡田伸太郎 近藤直実 杉本徹 田澤雄作 田村正徳 桒中征哉 原田研介 福嶋義光 医学書院 (2002年6月)
  27. 近藤直実：免疫不全症の分類と診断. 小児科学 第2版, 703-721 編集 伊藤克己 大関武彦 岡田伸太郎 近藤直実 杉本徹 田澤雄作 田村正徳 桒中征哉 原田研介 福嶋義光 医学書院 (2002年6月)
  28. 近藤直実：明確に定義された免疫不全症. 小児科学 第2版, 721-779 編集 伊藤克己 大関武彦 岡田伸太郎 近藤直実 杉本徹 田澤雄作 田村正徳 桒中征哉 原田研介 福嶋義光 医学書院 (2002年6月)
  29. 近藤直実：アレルギーの病因遺伝子. 小児科学 第2版, 779-797 編集 伊藤克己 大関武彦 岡田伸太郎 近藤直実 杉本徹 田澤雄作 田村正徳 桒中征哉 原田研介 福嶋義光 医学書院 (2002年6月)
  30. 近藤直実, 伊上良輔, 寺本貴英, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 加藤善一郎：小児喘息親子のQOL調査票の作成と評価・応用およびその向上のための構造プロテオミックス. 臨床薬理の進歩, 17-28 (2002年7月)
  31. 近藤直実：IFN- $\gamma$  関連受容体遺伝子. 喘息 15, 49-52 (2002年7月)

(小林陽之助)

1. Taniuchi S, Masuda M, Tsuji S, Hasui M, Takahashi H, and Kobayashi Y: Differential diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: comparison of congenital neutropenia. *Acta Paediatr.* 91: 1179-1182, 2002.
2. Tsuji S, Taniuchi S, Hasui M, Yamamoto A, and Kobayashi Y: Increased nitric oxide production by neutrophils from patients with chronic granulomatous disease on trimethoprim-sulfamethoxazole. *Nitric Oxide* 7: 283-288, 2002.
3. Yamamoto A, Taniuchi S, Tsuji S, Hasui M, and Kobayashi Y: Role of reactive oxygen species in neutrophil apoptosis following ingestion of heat-killed *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Immunol.* 129:479-484, 2002.
4. Hasui M, Kotera F, Tsuji S, Yamamoto A, Taniuchi S, Fujikawa Y, Nakajima M, Yoshioka A, and Kobayashi Y: Successful resumption trimethoprim-sulfamethoxazole after oral desensitisation in patients with chronic granulomatous disease. *Eur J Paediatr.* 161: 356-357. 2002.
5. 谷内昇一郎、小林陽之助: 自己免疫性好中球減少症。 *臨床免疫* 37: 536-541, 2002.

(布井博幸)

1. Sugimoto Y, Tsukahara S, Sato S, Suzuki M, Nuno H, Malech HL, Gottesman MM, and Takhashi T: Drug-selected co-expression of P-glycoprotein and gp91 in vivo from an MDR1-bicistronic retrovirus vector Ha-MDR-IRES-gp91. *J Gene Med.* in press .
2. Kuribayashi F, Nuno H, Wakamatsu K, Tsunawaki S, Sato K, Ito T, and Sumimoto H. The adaptor protein p40 (phox) as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase. *EMBO J.* 21: 6312-6320, 2002.

(原 寿郎)

1. Ohga S, Nomura A, Takahata Y, Ihara K, Takada H, Wakiguchi H, Kudo Y, and Hara T: Dominant expression of IL-10 but not IFN- $\gamma$  in CD4- CD8-  $\alpha \beta$  T cells of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 119: 535-538, 2002.
2. Mizuno Y, Takada H, Nomura A, Jin C-H, Hattori H, Ihara K, Aoki T, Eguchi K, and Hara T: Th1- and Th1-inducing cytokine responses in *Salmonella* infection. *Clin Exp Immunol* (in press).
3. Khajoe V, Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Mizuno Y, Kusuhara K, and Hara T: Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease. *Pediatr Int* (in press).
4. Suga N, Takada H, Nomura A, Ohga S, Ishii E, Ihara K, Ohshima K, and Hara T: Perforin defects of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Br J Haematol* 116:346-349, 2002.
5. Kogawa K, Kudoh J, Nagafuchi S, Katsuta H, Ohga S, Tamiya S, Sakai Y, Harada M, Hara T, and Shimizu N: Phenotype of autoimmune polyglandular syndrome type 1 and genotype of AIRE gene in a Japanese family. *Clin Immunol* 103:277-283, 2002.
6. Ohga S, Nomura A, Takada H, and Hara T: Epstein-Barr virus associated diseases in childhood.-Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Crit Rev Oncol Hematol* 44:203-15, 2002.
7. Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Hidetoshi Takada, Ahmed S, Obinata K, Hamada K, Okimoto Y, and Hara T: Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: Identification of dominant partial interferon- $\gamma$  receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185: 706-709, 2002.
8. Jin C, Kusuhara K, Yonemitsu Y, Nomura A, Okano S, Takeshita H, Hasegawa M, Sueishi K, and Hara T: Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells. *Gene Therapy* 2002 (in press).
9. Kanemitsu S, Ihara K, Saifddin A, Otsuka T, Takeuchi T, Nagayama J, Kuwano M, and Hara T: A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29: 1183-1188, 2002.
10. Ahmed S, Ihara K, Bassuny WM, Kuromaru R, Kohno H, Miyako K, Matsuura N, Iwata I, Nagafuchi S, and Hara T: Association study between CD30 and CD30 ligand genes and type 1 diabetes in the Japanese population. *Genes and Immunity* 3: 96-101, 2002.
11. Bassuny WM, Ihara K, Matsuura N, Ahmed S, Kohno H, Kuromaru R, Miyako K, and Hara T: Association study between the promoter polymorphism of NRAMP1 gene and early onset type 1 diabetes. *Immunogenetics* 54: 282-285, 2002.
12. Bassuny WM, Ihara K, Kimura J, Ichikawa S, Kuromaru R, Miyako K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kohno H, Matsuura N, Nishima S, and Hara T: Association study between interleukin-12 receptor 1/2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population. *Immunogenetics* 2002 (in press).
13. Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, Nihei K, Takeshita K, and Hara T: Contribution of the

- interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol 59: 822-7, 2002.
14. Khajooe V, Ihara K, Kira R, Takemoto M, Torisu H, Sakai Y, Guan Jun J, Hee PM, Tokunaga K, and Hara T: Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals. Hum Genet 2002 (in press).
  15. Shoji Y, Noguchi A, Shoji Y, Matsumori M, Takasago Y, Takayanagi M, Yoshida Y, Ihara K, Hara T, Yamaguchi S, Yoshino M, Kaji M, Yamamoto S, Nakai A, Koizumi A, Hokezu Y, Nagamatsu K, Mikami H, Kitajima I, and Takada G: Five novel SLC7A7 variants and y+L gene-expression pattern in cultured lymphoblasts from Japanese patients with lysinuric protein intolerance. Hum Mutat 20: 375-81, 2002.
  16. Ishizaki Y, Tezuka J, Ohga S, Nomura N, Suga N, Kuromaru R, Kusuhara K, Mizuno Y, Kasuga N, and Hara T: Quantification of circulating varicella zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella. J Infect Dis 2002 (in press).
  17. Furuno K, Ohno T, Masuda M, and Hara T: Asthma like attacks resulting from the isolated congenital left pulmonary artery agenesis with right main bronchus stenosis. Pediatr Cardiol 2002 (in press).
  18. Tokunaga Y, Kira R, Takahata Y, Gondo K, Mizuno Y, Aoki T, and Hara T: Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/encephalitis patients. Pediatric Neurology 27: 102-105, 2002.
  19. Ohga S, Nomura A, Takada H, Terao H, Harada N, and Hara T: Expansion of trisomy 8 and Sweet syndrome in a prolonged course of childhood aplastic anemia. J Pediatr Hematol Oncol 24: 64-68, 2002.
  20. Tsutsumi S, Ohga S, Nomura A, Takada H, Sakai S, Ohshima K, Sumimoto K, and Hara T: CD4-CD8- T-cell polymyositis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. Am J Hematol 71: 211-215, 2002.
  21. Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Nagatoshi Y, Sakata N, Kawa K, Okamura J, and Hara T: Polymorphisms of transforming growth factor-beta 1 and transforming growth factor-beta 1 type II receptor genes are associated with acute graft-versus-host disease in children with HLA-matched sibling bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 30: 665-671, 2002.
  22. Matsuzaki A, Suminoe A, and Hara T: Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. Pediatr Hematol Oncol 19: 601-603, 2002.
  23. Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hoshina T, and Hara T: Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 24: 220-223, 2002
  24. Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshina T, and Hara T: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. J Pediatr Hematol Oncol (in press).
  25. Nunoue T, Kusuhara K, Hara T: Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. Pediatr Infect Dis J 21: 1133-1136, 2002.
  26. Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, Igarashi H, Joho K, Kinugawa N, Kusuhara K, and Hara T: Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 161: 105-11, 2002.
  27. Inoue K, Fukushima J, Ohno T, Igarashi H, and Hara T: Central Nervous System vasculopathy associated with neonatal lupus. Pediatr Neurol 26: 68-70, 2002.
  28. Ohga S, Nomura A, Ihara K, Takahata Y, Akeda H, Shibata R, Okamura J, Kinukawa N, and Hara T: Cytokine imbalance in hyper-IgE syndrome: reduced expression of TGF and IFN genes in circulating activated T cells. Br J Haematol 2002, in press.
  29. 原 寿郎 (分担執筆) : 小児の成長小児の発達 標準小児科学 第5版 医学書院
  30. 原 寿郎, 水野由美 (分担執筆) : 細菌・真菌感染症 小児科学 (第9版) 文光堂
  31. 原 寿郎 (分担執筆) : 高IgE症候群. 総合アレルギー学 南山堂
  32. 原 寿郎 (分担執筆) : 免疫疾患 小児科学・新生児学テキスト 診断と治療社 改訂第四版
  33. 原 寿郎 (分担執筆) : 小児疾患2003日常診療にすぐ役立つ各科常用最新処方 大道学館
  34. 原 寿郎 (分担執筆) : ママからのありがたくないプレゼントー母子感染ー小児疾患のとらえかた一眼でみる ベッドサイドの病態生理ー 文光堂
  35. 原 寿郎 (分担執筆) : リウマチ熱 今日の治療指針 2003年版一私はこう治療している 医学書院
  36. 原 寿郎, 佐藤和夫 (分担執筆) : 血液・造血系 新女性医学大系 第29巻 胎児の成長・発達 中山書店
  37. 原 寿郎 (分担執筆) : 免疫不全、ワクチン 免疫学コア講義 南山堂
  38. 原 寿郎 (分担執筆) : 小児のエイズ 今日の治療指針 2002
  39. 武本環美, 原 寿郎 : 急性散在性脳脊髄炎 小児内科 (小児疾患診療のための病態生理) 2: 2003
  40. 原 寿郎 : Th1経路による感染防御機構とその破綻 小児感染免疫 14: 101, 2002.
  41. 兼光聡美, 原 寿郎 : グルココルチコイド受容体遺伝子多型. アレルギー科 2002
  42. 原 寿郎 : 補体異常症 小児内科特集 : 小児疾患の診断・治療基準 2002

43. 野村明彦、原 寿郎：高IgE症候群 小児内科 34 巻増刊号 小児疾患診療のための病態生理 1 (in press)
44. 井原健二、原 寿郎：血小板減少症とc-mpl遺伝子異常 日本小児血液学会雑誌 16: 335-339, 2002.
45. 佐々木由佳、楠原浩一、原 寿郎：細胞内寄生菌に対する易感染性を示す免疫不全症Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to intracellular pathogen. 小児内科 第34巻 増刊号 小児疾患診療のための病態生理 1 (in press)

(小安重夫)

1. Fukao T, Yamada T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Takayama T, Asano T, Takeuchi T, Kadowaki T, Hata J and Koyasu S: Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice. *Nat. Immunol.* 3:295-304, 2002.
2. Suzuki H, Matsuda S, Terauchi Y, Fujiwara M, Ohteki T, Asano T, Behrens T W, Kouro T, Takatsu K, Kadowaki T and Koyasu S: PI3K and Btk differentially regulate B cell antigen receptor mediated signal transduction. *Nat. Immunol.* in press.

(齊藤 隆)

なし

(鳥山 一)

1. Wang Y-H, Stephan R P, Scheffold A, Kunkel D, Karasuyama H, Radbruch, A and Cooper MD: Differential surrogate light chain expression governs B cell differentiation. *Blood* 99: 2459-2467, 2002.
2. Taguchi T, Kiyokawa N, Mimori K, Suzuki T, Sekino T, Nakajima H, Saito M, Katagiri Y, Matsuo N, Matsuo Y, Karasuyama H and Fujimoto J: Pre-BCR-mediated signal inhibits CD24-induced apoptosis in human pre-B cells. *J. Immunol.* 170: 252-260, 2003.
3. Sato E, Hirahara K, Wada Y, Yoshitomi T, Azuma T, Matsuoka K, Kubo S, Taya C, Yonekawa H, Karasuyama H and Shiraishi A: Chronic inflammation in skin can be induced in IgE transgenic mice by a single challenge of multivalent antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.* in press
4. Kubo S, Nakayama T, Matsuoka K, Yonekawa H, Karasuyama H: Long-term maintenance of IgE-mediated memory in mast cells in the absence of detectable serum IgE. *J. Immunol.* in press.
5. 鳥山 一：「プレB細胞レセプターを介するB細胞分化誘導」蛋白質核酸酵素増刊号（平野俊夫、齊藤隆、鳥山一編集）47: 2182-2187、共立出版、2002
6. 鳥山 一：「B細胞の初期分化」標準免疫学第2版（谷口克、宮坂昌之編）pp181-190、医学書院、2002
7. 鳥山 一：「B細胞発生・分化の分子制御機構とその破綻」感染炎症免疫 32 (4): 18-27、医薬の門社、2002

(崎山幸雄)

1. Otsu M, Hershfield MS, Tusching LM, Muul LM, Onodera M, Ariga T, Sakiyama Y, and Candott F: Flow cytometry analysis of adenosine deaminase (ADA) expression: a simple and reliable tool for the assessment of ADA-deficient patients before and after gene therapy. *Hum Gene Ther* 13: 425-432, 2002.
2. Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M, Nelson DL, Kobayashi R, Kobayashi C, Noguchi Y, Iro Y, Katamura K, Nagatoshi Y, Kondo S, Katoh H, and Sakiyama Y: Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation; evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression. *Blood* 15: 1208-1214, 2002.
3. Ariga T, Yamaguchi K, Yoshida J, Miyano-shita A, Watanabe T, Date T, Miura J, Kumaki S, Ishii N, Sakiyama Y : The role of common gamma chain on monocytes in vivo: Evaluation from the studies of carriers of X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) and X-SCID patients who had received cord blood stem cell transplantation. *Brit J Haematol*, 118 : 858-863, 2002.
4. 吉田重慶、大津 真、有賀 正、市村龍之介、小口晴久、崎山幸雄：血液幹／前駆細胞を標的とするADA欠損症における遺伝子治療基礎研究：至適化遺伝子導入法での遺伝子導入効率および遺伝子導入後の骨髄再構築能の検討。北海道歯学雑誌 23: 113-122, 2002.
5. 崎山幸雄：重症複合免疫不全症の遺伝子治療。小児科診療 65: 324-325, 2002.
6. 崎山幸雄：遺伝子治療の現状と問題点-免疫不全症。小児内科 34: 115-118, 2002.
7. 崎山幸雄：原発性免疫不全症の遺伝子治療。北海道医報 991: 6-9, 2002.
8. 崎山幸雄：原発性免疫不全症における遺伝子治療。Bio Clinical. 17: 38-42, 2002.
9. 有賀正、山口晃司、山田雅文、崎山幸雄：Wiskott-Aldrich症候群：臨床レベルから見たWASP分子の機能評価。日本臨床免疫学会雑誌 25: 135-139, 2002.

10. 崎山幸雄、有賀正、大津真：ADA欠損症の遺伝子治療。宝函 26(3)：125-129, 2002.
11. 崎山幸雄、有賀正：遺伝子治療による重症複合免疫不全症の根治-骨髓血CD34<sup>+</sup>細胞を標的とする体外遺伝子導入。医学のあゆみ 203: 285-289, 2002.
12. 崎山幸雄：アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症。小児内科 34: 1175-1179, 2002.

(福永慶隆)

なし

(伊藤正彦)

1. Mitarai S, Habeenzu C, Lubasi D, Kafwabulufu L M, Kasolo F C, Ichiyama K, Terunuma H, Ito M, Shishido H and Numazaki Y: Drug susceptibilities and clinical manifestations of Mycobacterium tuberculosis in Zambia. Jpn J Trop Me Hyg 30: 22-28, 2002.
2. Alba J, Ishi Y, Galleni M, Frere J-M, Ito M and Yamaguchi K : Cefcapene inactivates chromosome-encoded class C  $\beta$ -lactamases. J Infect Chemother 8: 207-210, 2002.

(谷内江昭宏)

1. Kasahara Y, and Yachie A: Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Crit Rev Oncol Hematol. 44: 283-294, 2002.
2. Konno A, Okada K, Mizuno K, Nishida M, Nagaoki S, Toma T, Uehara T, Ohta K, Kasahara Y, Seki H, Yachie A, and Koizumi S: CD8  $\alpha$  memory effector T cells descend directly from clonally expanded CD8  $\alpha$   $\beta$  high TCR  $\alpha$   $\beta$  T cells in vivo. Blood. 100: 4090-4097, 2002.
3. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, and Balla G: Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. Blood. 100: 879-887, 2002.
4. Kawashima A, Oda Y, Yachie A, Koizumi S, and Nakanishi I: Heme oxygenase-1 deficiency: The first autopsy case. Hum Pathol. 33: 125-130, 2002.
5. Hori R, Kashiba M, Toma T, Yachie A, Goda N, Makino N, Soejima A, Nagasawa T, Nakabayashi K, and Suematsu M: Gene transfection of H25A mutant heme oxygenase-1 protects cells against hydroperoxide-induced cytotoxicity. J Biol Chem. 277:10712-10718, 2002.
6. Yachie A, Kasahara Y, and Kanegane H: EBV-associated T/NK cell lymphoproliferative diseases. Semin Hematol, in press.
7. Yachie A, Toma T, Mizuno K, Okamoto H, Shimura S, Ohta K, Kasahara Y and Koizumi S: Heme oxygenase-1 production by peripheral blood monocytes during acute inflammatory illnesses of children. Exp Biol Med, in press.

(蒲池吉朗)

1. 柘植郁哉、蒲池吉朗：小児疾患診療のための病態生理 1 VIII.免疫アレルギー疾患 8.重症複合免疫不全症 小児内科34；s1148-52,2002.



厚生労働科学研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究  
平成14年度総括・分担研究報告書

発行日 平成15年3月31日  
発行者 宮脇 利男  
発行所 厚生労働省特定疾患  
原発性免疫不全症候群調査研究班  
班長 宮脇 利男  
〒930-0194 富山県富山市杉谷2630  
富山医科薬科大学医学部小児科学教室  
T E L (076) 434-7313  
F A X (076) 434-5029  
印刷所 第一共同印刷株式会社  
〒939-8271 富山県富山市太郎丸西町二丁目6番11  
T E L (076) 421-0196