

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮 脇 利 男

平成19年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

目 次

I. 班員名簿	1
II. 総括研究報告	3
宮脇 利男（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学教授）	
III. 分担研究報告	
1. 原発性免疫不全症候群症例登録について	13
岩田 力（東京家政大学家政学部児童学科）	
2. 毛細血管拡張性小脳失調症(AT)の全国調査二次アンケート解析と遺伝子解析結果	21
森尾 友宏、水谷 修紀（東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学分野）	
3. 本邦における Wiskott-Aldrich 症候群に対する造血幹細胞移植57例の解析	25
小林 良二、有賀 正（北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻生殖・発達講座小児科学分野） 野々山恵章（防衛医科大学校医学研究科小児科学） 金兼 弘和、宮脇 利男（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学） 土屋 滋、矢部 普正（東海大学医学部小児科） 永利 義久（九州がんセンター小児科） 河 敬世（大阪府立母子保健総合医療センター） 田渕 健（神奈川県立こども医療センター血液科） 土田 昌宏（茨城県立こども病院小児科） 加藤 俊一（東海大学医学部小児科）	
4. 日本における重症複合免疫不全症に対する造血幹細胞移植の後方視的検討と治療ガイドラインの策定	29
今井 耕輔、辻 陽一郎、子川 和宏、野々山恵章（防衛医科大学校医学研究科小児科学） 有賀 正（北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻生殖・発達講座小児科学分野） 久間木 悟、土屋 滋（東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野） 森尾 友宏（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・発達病態小児科学分野、同・医学部附属病院・細胞治療センター） 蒲池 吉朗（名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発達・加齢医学講座小児科学） 上松 一永（信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学） 高田 英俊（九州大学大学院医学研究院成長発達医学） 金兼 弘和、宮脇 利男（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学）	
5. 非定型的Cryopyrin-associated periodic syndrome の一例	33
高田 英俊、石村 匡崇、大賀 正一、楠原 浩一、原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学）	
6. CINCA症候群における疾患関連変異CIAS1遺伝子による生物学的な特徴の解析	37
西小森隆太、中畑 龍俊（京都大学大学院医学研究科発達小児科学）	

7. IgA欠損症の病態と病因遺伝子の解析	41
金子 英雄、鈴木 啓子、深尾 敏幸、近藤 直実 (岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学)	
8. あるCommon variable immunodeficiency患者で発現低下のみられた Interferon regulatory factor 5のB細胞活性化能について	45
山田 雅文、有賀 正 (北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻生殖・発達講座小児科学分野) Haiying Qin、Lan Tian、Donn M. Stewart、David L. Nelson (NIH, NCI, Metabolism Branch)	
9. 獲得免疫を介さないナイーブB細胞による感染防御機構について	51
山崎 和子、林 琢磨、上松 一永 (信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学) 山崎 崇志、南雲 治夫、小池 健一 (信州大学医学部小児科医学講座)	
10. T細胞に遺伝子変異のreversionを認めた白血球接着異常症1型患者の解析	55
谷内江昭宏 (金沢大学医学部保健学科) 和田 泰三、刀祢 裕美、柴田 文恵、東馬 智子、笠原 善仁、小泉 晶一 (金沢大学大学院医学系研究科小児科学)	
11. Reticular Dysgenesisの病態解析	61
蒲池 吉朗、谷ヶ崎 博、小島 勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)	
12. gp91 ^{phox} 蛋白の新しい機能ドメイン異常が示唆された慢性肉芽腫症症例 ー日本におけるgp91 ^{phox} 蛋白陽性患者解析結果を含めてー	65
布井 博幸、水上智之、日高文郎、小原めぐみ (宮崎大学生殖発達医学講座小児科学分野) 小尾真喜子 (静岡県立こども病院感染症科) 宮野 佳、前原 優一、住本英樹 (九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門)	
13. 安全性を高めたX連鎖重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療法の開発： 自殺遺伝子の遺伝子治療への応用	69
内山 徹、久間木 悟、笹原 洋二、Du Wei、佐藤 美季、土屋 滋 (東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野)	
14. 高IgE症候群を呈するTyk2欠損症の病態形成機構	73
峯岸 克行、鳥山 一 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学系専攻免疫アレルギー学分野)	
15. 常染色体優性遺伝を呈するIFN- γ receptor 1異常症の解析	77
岡田 賢、小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学講座小児科学)	
16. FOXP3陽性CD25 ⁺ CD4 ⁺ T細胞の成長に伴う変化とFOXP3遺伝子変異例における異常	83
伊藤 靖典、淵澤 竜也、東山 弘幸、金兼 弘和、足立 雄一、宮脇 利男 (富山大学大学院医学薬学研究部小児科学)	
17. 原発性免疫不全症の遺伝子とコモンディージーズ：UNC93B1と熱性けいれん	87
石崎 義人、吉良龍太郎、鳥巢 浩幸、實藤 雅文、岩山真理子、由茅 直子、原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)	
18. 肺の感染防御におけるICOS/B7h相互作用の役割	91
林 琢磨、銭 雪松、上松 一永 (信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症)	

19. ヒトにおける免疫グロブリンスイッチ領域の体細胞高頻度突然変異の検討	97
今井 耕輔、森西 洋一、堀内 勝行、辻 陽一郎、子川 和宏、野々山恵章 (防衛医科大学校医学研究科小児科学)	
20. ヒトES細胞からの樹状細胞分化誘導法の開発	101
千住 覚、西村 泰治 (熊本大学大学院医学薬学研究部 免疫識別学分野)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	105

I 班 員 名 簿

原発性免疫不全症候群調査研究班

班 員 名 簿

	氏 名	施 設	職 名
主任研究者	宮 脇 利 男	富山大学大学院医学薬学研究部小児科学	教 授
分担研究者	有 賀 正	北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻生殖・発達講座 小児科学分野	教 授
	土 屋 滋	東北大学大学院医学系研究科産生・発達医学講座小児病態学 分野	〃
	野々山 恵 章	防衛医科大学校医学研究科小児科学	〃
	上 松 一 永	信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻 移植免疫感染症学	助 教 授
	近 藤 直 実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学分野	教 授
	布 井 博 幸	宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野	〃
	原 寿 郎	九州大学大学院医学研究院成長発達学	〃
	岩 田 力	東京家政大学家政学部児童学科	〃
	中 畑 龍 俊	京都大学大学院医学研究科・産生発達医学講座発達小児科学	〃
	森 尾 友 宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学 分野	助 教 授
	小 林 正 夫	広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報 医科学講座小児科学	教 授
	烏 山 一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体環境応答学系 専攻免疫アレルギー学分野	〃
	千 住 覚	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野	助 教 授
	谷内江 昭 宏	金沢大学医学部保健学科医学検査学	教 授
蒲 池 吉 朗	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	講 師	
事 務 局	宮 脇 利 男	富山大学大学院医学薬学研究部小児科学	教 授
	森 内 仁 志	〒930-0194 富山県富山市杉谷2630 TEL 076-434-7313 FAX 076-434-5029 e-mail : moriuchi@med.u-toyama.ac.jp	技 術 専 門 員 職
經 理 事 務 担 当 者	荒 間 孝	富山大学杉谷地区事務部総括管理課經理係 TEL 076-434-7043 FAX 076-434-2523 e-mail : arama@adm.u-toyama.ac.jp	専 門 職 員

Ⅱ 年次総括報告

総括研究報告

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

主任研究者 宮 脇 利 男

（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学教授）

研究要旨

本調査研究班では、原発性免疫不全症候群の疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者QOLの改善を目的に、重点目標として、1) 疫学調査研究、2) 簡易診断法の開発と遺伝子解析、3) 責任遺伝子、発症機構、病態の解明、4) 治療法の改良と遺伝子治療研究、5) ホームページの充実と患者QOLの改善を掲げている。疫学調査研究では、全国登録の推進に努め、新規に20例（男12例、女8例）が登録され、登録総数は1,287となった。簡易診断法の開発と遺伝子解析では、責任遺伝子の明らかとなっている疾患に加え、自己炎症性症候群などの新たな疾患についても遺伝子解析を進め、新たに76家系で遺伝子診断を行なった。責任遺伝子、発症機構、病態の解明では、各種疾患の基礎的・臨床的解析を行い、新規責任遺伝子として世界に先駆けて同定したIgE症候群の責任遺伝子Tyk2の病態解析を推し進めた。治療法の改良と遺伝子治療研究に関して、全国実態調査に基づき重症免疫複合免疫不全症とWiskott-Aldrich症候群に対する造血幹細胞移植の統一したレジメを作成し、安全性を高めたX連鎖重症免疫不全症に対する遺伝子治療法の開発の基礎的研究を行った。ホームページの充実と患者QOLの改善については、ホームページや電話を通して患者・家族からの問合せに答え、遺伝子解析や遺伝カウンセリングに誠意をもって対応するとともに、患者・家族会では講演や医療相談に参画した。

分担研究者

有賀 正・北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻生殖・発達講座小児科学分野教授
土屋 滋・東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座小児病態学分野教授
野々山恵章・防衛医科大学校医学研究科小児科学教授
上松 一永・信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻移植免疫感染症学助教授
近藤 直実・岐阜大学大学院医学研究科小児病態学分野教授
布井 博幸・宮崎大学医学部小児科学教授
原 寿郎・九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授
岩田 力・東京家政大学家政学部児童学科小児医学研究室教授
中畑 龍俊・京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学教授
森尾 友宏・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学助教授
小林 正夫・広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学教授
鳥山 一・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野教授

千住 覚・熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野助教授
谷内江昭宏・金沢大学医学部保健学科検査技術学専攻医学検査学教授
蒲池 吉朗・名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育加齢医学講座小児科学講師

I. 研究の目的

本調査研究班の目的は、免疫系の先天的欠陥に起因し、早期診断や適切な治療が施されないと致死的となるか後遺症を残す恐れのある多岐の疾患を含む原発性免疫不全症候群について、疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者のQOLの改善を図ることにある。近年の基礎免疫学の進歩によりかなりの疾患で責任遺伝子が同定され遺伝子解析による確定診断が可能となっているが、まだ責任遺伝子が不明のものも多い。有効な治療法がなく、根治的治療として遺伝子治療

に対する期待も大きいですが、まだ、基礎的、臨床的研究の余地がある。このような背景のもとに、平成17年度より研究組織を一新し、重点目標として、1) 疫学調査研究、2) 簡易診断法の開発と遺伝子解析、3) 責任遺伝子、発症機構、病態の解明、4) 治療法の改良と遺伝子治療、5) ホームページの充実と患者QOLの改善を掲げ、国際的動向を十分に視野に入れて調査研究を推進し、患者・家族のQOLの向上に一層寄与することを目的とした。

II. 研究方法

原発性免疫不全症候群に含まれる各種の疾患を対象に、臨床調査個人票を活用した新規登録および疫学調査、簡易診断と遺伝子解析を併用した遺伝子診断、臨床的観察や基礎的研究に基づいた病態解析、責任遺伝子の同定のための新たな手法の開発、患者のQOLの向上につながる治療法の改良、遺伝子治療の臨床的基礎的研究の推進などを分担して施行し、これらを総合的に解析・評価することにより、原発性免疫不全症候群の新たな概念、病態、診断や治療法の開発を目指した。

III. 研究結果と考察

1. 疫学調査研究

原発性免疫不全症候群の登録は、各学会や論文などの発表症例をサーチし、主治医に登録依頼するという従来の方法で行なった。本年度は新規に20例（男12例、女8例）の登録を得た。その内訳は、重症複合免疫不全症（SCID）2例（男女各1例）、X連鎖無 γ グロブリン血症（XLA）2例、分類不能型免疫不全症（CVID）1例（女性）、慢性肉芽腫症（CGD）2例（男女各1例）、高IgM症候群1例（AID欠損、女性）、IgG2欠損症1例、毛細血管拡張性小脳失調症（AT）2例（男女各1例）、Bloom症候群2例（兄妹）、自己免疫性リンパ増殖症候群3例（男性）、低汗性外胚葉異形成性免疫不全症3例（男性）、先天性好中球減少症1例（女性）である。本登録事業開始以来の延べ登録数は男性934例、女性353例、合計1287例である。また、現行の登録票（C票）を用い

た1993年以來の合計は男性391例、女性118例、合計509例である。しかし、分担研究者各施設で行われた遺伝子診断例は本年度総数76例あるにもかかわらず登録例が20例に留まっているので、我国の原発性免疫不全症候群の疫学が正確な実態により近づけるためにも、分担研究者から主治医への登録の一層の勧奨が求められる。今後、遺伝子解析を基盤とした我国の原発性免疫不全症候群の登録を構築することが重要である。

今年度はさらに、東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課へ、難病患者認定審査会委員として個人情報守秘の誓約のもと、新規申請時および更新時の臨床調査個人票の使用許可願いを提出した。その結果平成15年から18年11月時点までの新規登録症例のみの閲覧を許可され、その内容の検討を行った。遺伝子解析に基づいた診断精度の向上が必要であることが判明した。また、原発性免疫不全症候群は小児期に発症することより小児慢性特定疾患として扱われることがあり、インターネット上で公開されている小児慢性特定疾患研究報告書に記載されている血友病等血液疾患のなかの原発性免疫不全症候群の疾患名と登録数を参照したが、特定疾患での病名との連関、疾患名の整理が求められる。

2. 簡易診断法の開発と遺伝子解析

臨床の現場で実施可能な簡易診断法として、責任遺伝子産物に対する単クローン抗体を用いたフローサイトメトリーによる患者・保因者診断は、比較的頻度の高いX連鎖免疫不全症のXLA、X連鎖SCID（XSCID）、X連鎖CGD、Wiskott-Aldrich症候群（WAS）、X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）、IPEX症候群については本研究班で開発済みで、現在、遺伝子診断の前段階のスクリーニングとして積極的に利用している。最近、SAP遺伝子変異のないXLP症例にX-linked inhibitor of apoptosis（XIAP）遺伝子の変異が同定され、XLPを来す新規責任遺伝子としてXIAPが報告された。この報告を受け、単クローン抗体を用いたフローサイトメトリーによる患者簡易診断法を確立した。今後、我国においてもこの簡易診断法を用いてXIAP遺伝子変異を有するXLP患者

の発掘が期待される。

SCIDは早期に診断し血液幹細胞移植が施すことにより救命できる。昨年度、SCIDを早期にスクリーニングする意味で、T細胞受容体の遺伝子再構成時にゲノムDNAから切り出される環状DNA (TREC) をPCR法にて定量する方法を確立した。本法は、先天性代謝異常症のための新生児マススクリーニングに用いられている乾燥濾紙血で実施可能で、マススクリーニングレベルでの将来的な応用に向け、鋭意検討している。

確定診断としての遺伝子解析については、臨床からの要請に積極的に応じて、班員相互が分担し実施し、新たに76家系で遺伝子診断を行なった。免疫の分子生物学的理解が広がるにつれ、新たな免疫不全の責任遺伝子が次々と同定されている。TACI遺伝子変異による低 γ グロブリン血症（2例）、DNA ligase IV欠損症（2例）などを我国の症例で確認した。近年、反復性発熱、リュウマチ様症状、多臓器障害を来す自己炎症症候群の責任遺伝子が明らかとなっている。これら責任遺伝子は種々の免疫担当細胞の機能異常をもたらすことより、自己炎症症候群は原発性免疫不全症に包括される気運にある。家族性地中海熱（5例）、TNF受容体関連周期症候群（4例）、CINCA症候群（5例）、若年性サルコイドーシス（5例）に加え、我国で初めて家族性寒冷自己炎症症候群（1例）を遺伝子診断した。

3. 責任遺伝子, 発症機構, 病態の解明

1) 無 γ グロブリン血症

無 γ グロブリン血症を来す疾患で最も多いのがXLAである。1998年にフローサイトメトリーによる簡易診断法を開発して以来、BTK遺伝子解析を併用してXLAと診断された例は2006年までに150例を越えた。臨床的にXLAに酷似し、末梢血B細胞を欠損し無 γ グロブリン血症を呈する例は、全体の約15%存在する。これらの一部は、プレB細胞受容体関連分子（ μ 重鎖、 $\lambda 5$ 、Ig α ）やシグナル伝達分子（BLNK、LRRC8）をコードする遺伝子変異により、プロB細胞からプレB細胞へのB細胞初期分化の障害に起因する。本年度も検討を行ったがこれ

ら遺伝子変異をもつ無 γ グロブリン症例を同定できなかった。

2) 分類不能型免疫不全症 (CVID)

低 γ グロブリン血症で最も多く診断されるのがCVIDである。CVIDでは、通常、末梢血B細胞はある程度存在していて、その病態としてT細胞のヘルパー機能の欠陥に加えてB細胞自体の遺伝的異常が疑われてきた。最近、CVIDの一部にB細胞におけるTACI、BAFF-RやCD19発現異常が同定されている。昨年はCD19遺伝子変異を有する日本初の症例を同定したが、TACI遺伝子異常はヨーロッパでCVIDの約10%に発見されており、我国でもかなり存在するものと予想され、検討を進め我国で初めてTACI遺伝子変異による低 γ グロブリン血症を同定した。

CVIDの少数例で活性化T細胞に発現するICOS分子の異常が知られている。ICOSのリガンドであるBh7は、ナイーブB細胞に優先的に発現しているが、II型肺胞上皮細胞にも有意な発現が認められた。ヒトII型肺胞上皮細胞株A549は、TNF- α の刺激によりB7hの発現の増強が認められ、ICOS/B7h相互作用により、CD4陽性T細胞の活性化、増殖、IFN- γ 産生を増強した。LPSなどの菌体成分刺激による単球/マクロファージから産生されるTNF- α が、II型肺胞上皮細胞に作用していると考えられた。以上の結果より、肺組織において、ICOS/B7h相互作用を介するT細胞/II型肺胞上皮細胞の作用によって、IFN- γ などによる自然免疫システムが肺に侵入する病原体を排除していることが考えられる。ICOSの異常は、抗体不全だけでなく肺における感染防御も低下させる可能性が示唆される。

CVIDはB細胞を欠損する無 γ グロブリン血症に比し、症状が軽い傾向がある。ナイーブB細胞が有する獲得免疫によらない自然免疫による感染防御機構を検討した。Toll-like受容体様のRP105 (CD180) 刺激はTLR9刺激と相乗的、爆発的にナイーブB細胞の増殖、サイトカイン産生、寿命を亢進した。免疫グロブリン産生や

重鎖免疫グロブリン遺伝子可変領域の体細胞突然変異には影響を与えなかったが、IL-21の添加によって、形質細胞分化誘導ならびに抗体産生が増強した。さらに、成人ナイーブB細胞、臍帯血B細胞、CVID患者B細胞はこれらの刺激によって肺炎球菌特異抗体を産生できることが分かった。CVID患者のナイーブB細胞は、細菌などの病原体の侵入に際し、ポリクローナルな低親和性抗体を産生し、感染防御を行っている可能性が示唆された。

Interferon regulatory factor 5 (IRF5) はIRFファミリー転写因子で、樹状細胞やB細胞で発現がみられる。IRF5ノックアウト・マウスの解析から、IRF5はToll-like 受容体刺激による樹状細胞からの炎症性サイトカイン産生に重要であることが示されているが、B細胞における役割については不明である。CVID患者の末梢血単核球を用いたマイクロアレイ解析でIRF5の発現が有意に低下しており、ナイーブB細胞でも同様であった。IRF5遺伝子配列には異常がなかったが、B細胞におけるIRF5の発現制御と機能の解明が患者の病因、病態の理解につながる可能性を考えた。IRF5はIFN- α のみならずIL-4とCD40リガンド刺激により相乗的に誘導され、さらにDaudi B細胞株を用いたIRF5-stable transfectantの解析からIRF5がB細胞活性化を直接ポジティブに制御していることが示された。

3) 高IgM症候群

高IgM症候群は、免疫グロブリンのクラススイッチの障害により、IgMは正常ないし高値をとるが、血清IgG、IgAは低値をとる原発性免疫不全症である。現在まで、責任遺伝子として、CD40リガンド、CD40、AID、NEMO、UNGが知られている。これらの疾患はヒトの免疫グロブリンのクラススイッチのメカニズムの解明に有力な手立てを提供している。一般に、免疫グロブリンのクラススイッチ再構成において、スイッチ領域(S領域)に体細胞高頻度突然変異(somatic hypermutation, SHM)が導入される。ヒトIgM S領域へのSHM (Smu-

SHM)を解析する新たな方法を確立し、この方法を用いて、in vitroでB細胞のクラススイッチ誘導刺激時にS領域に変異が導入されること、in vivoにおいてメモリーB細胞のSmu-SHMがナイーブB細胞よりも高頻度であることを見いだした。さらに、クラススイッチに障害があり高IgM症候群を呈するAID変異患者、UNG変異患者では、Smu-SHMが障害されていることを示した。このことから、クラススイッチ再構成にAIDとUNGによるDNAへの変異導入が関わっていることが明らかになった。

4) 選択的IgA欠損症

選択的IgA欠損症は血清学的にはIgAが単独に低値を示すが、家系の解析より遺伝学的にCVIDと共有することが知られていた。最近、CVIDに加えて選択的IgA欠損症においてTACI遺伝子異常が報告された。そこで、IgA欠損の病態を明らかにするため、TACIを含めCVIDで遺伝子変異が発見されているBAFF-R、APRIL、BAFF-R等のTNF- α ファミリーの遺伝子解析、さらに、IgA1、IgA2サブクラスの遺伝子、タンパク発現の検討をおこなった。対象とした症例では選択的IgA欠損症、低IgA血症ともにTACI、BAFF-R、APRIL、BAFF-Rの遺伝子に病因となる変異は同定できなかった。1例のIgA欠損症を除き、健常人、IgA欠損症ともに末梢血単核細胞のIgA1遺伝子の発現はIgA2より高値であった。この1例のIgA定常部遺伝子を解析したところIgA1遺伝子が欠失しており、本邦2家系目のIgA1遺伝子欠失例であることが明らかになった。

5) 重症複合免疫不全症

SCIDは、細胞性免疫と体液性免疫双方が共に著しく障害され、造血幹細胞移植などの根治療法が施さなければ乳児期に重症感染症によって致死的となる。SCIDの約半数以上は末梢血B細胞を認め、共通 γ 鎖の異常によるX連鎖SCIDである。残りの半数はB細胞が欠損しDNAの切断や接続に関与するRAGやArtemisの異常である。SCIDの一型の細網異形成(RD: reticular dysgenesis)は、新生児期に発症する

リンパ球及び好中球減少を主徴とし、原因はリンパ球と好中球に共通の造血幹細胞の異常によると考えられている。我国の全国登録でも過去に1例の報告があるのみの極めて稀な疾患であるが、その原因が解明されていない。日齢2に末梢血白血球数 $1500/\mu\text{l}$ （好中球 $120/\mu\text{l}$ 、リンパ球 $1020/\mu\text{l}$ ）のため、先天性造血不全症候群が疑われた女兒例で、母親から経胎盤移行した CD8^+ T細胞が患児の好中球造血能を抑制し、RDの病像を示したと考えられた。本児はHLA一致の兄より同種骨髄移植を行い、完全キメラとなり、免疫能、好中球造血能とも順調に改善したが、その後、難聴の合併が明らかとなった。本例では $\text{IL-7R}\alpha$ 、 $\text{CD3}\delta$ 、 $\text{CD3}\epsilon$ および JAK3 遺伝子異常はなく、RDと分類されていた症例の中に難聴を伴う新たな一群が存在する可能性が示唆された。

6) 毛細血管拡張性小脳失調症 (AT)

ATは、稀な疾患（40,000人から100,000人に1人）である。免疫不全症に分類されるが、小脳失調を主体とし、毛細血管拡張を認める年齢が6歳前後であること、疾患への認識が不十分であることなどから、診断に至らない症例数も多いと考えられている。昨年度は、我国で初めてのAT全国調査を行った。661施設/1223部局にアンケートを送付し、665部局（54.8%）から回答を得た。本年度はさらに継続して2次アンケートを行い、90名の患者を把握し、62名の患者からの詳細な情報を回収して、データを解析した。高IgM症候群を呈する患者、低 γ グロブリン血症を呈する患者、EBV感染症患者、兄弟例の比較などから、新たな検討課題が浮かび上がっている。生存中の27名の患者のうち13名には遺伝子解析を行い、11名ではhaplotype解析も行った。今後遺伝子型と表現型の相関や、特徴的な症状・所見との関連性を検討する予定である。また今後ホームページを立ち上げ、情報を発信する場を提供する予定である。

7) Tyk2欠損症による高IgE症候群

高IgE症候群は、難治性湿疹と血清IgE高値を合併する原発性免疫不全症である。本症候群

には、免疫系以外の骨、歯牙などの異常を有する常染色体性優性のものと、免疫系のみ異常を呈する常染色体性劣性のものがある。本症候群は、1966年にDavis, Wedgewoodらにより最初に報告されたが、その後の多くの研究にもかかわらず、病態、原因遺伝子は明らかにされていない。典型的な常染色体性劣性の高IgE症候群の症状に、細胞内寄生菌に対する易感染性を合併する免疫不全症の原因遺伝子の検討を行い、Tyk2遺伝子の異常により、Tyk2タンパクが存在しないことが本疾患発症の原因であることを明らかにした。Tyk2の欠損によりI型IFN、IL-6、IL-10、IL-12、IL-23などのサイトカインのシグナル伝達が障害されており、Th1細胞の分化障害とTh2細胞への過剰な分化、I型IFNのウイルス複製抑制の欠如により本症が発症しているものと考えられた。さらに、Tyk2を欠損するマウスとの比較で、ヒトにおいてはマウスと異なり、I型IFN、IL-6、IL-10のシグナル伝達にTyk2が必須の役割を果たしていることを始めて明らかにした。

8) IPEX症候群

IPEX症候群は、FOXP3陽性制御性T細胞の欠損を起因として多臓器にわたる自己免疫を引き起こし、乳児早期から始まる重症下痢症によりしばしば致死性となる重篤な疾患である。マウス抗ヒトFOXP3単クローン抗体を用いて CD4^+ T細胞亜群におけるFOXP3の発現をフローサイトメトリーにて解析したところ、健常者ではFOXP3陽性細胞の大部分は $\text{CD25}^+\text{CD4}^+$ T細胞に属し、 CD4^+ T細胞に占めるFOXP3陽性細胞の比率は乳児から成人までほぼ一定（4-5%）であったが、日齢0（臍帯血）でのみ有意に低値（2.87%）であった。乳幼児期早期におけるFOXP3陽性 $\text{CD25}^+\text{CD4}^+$ T細胞は主に CD45RA 陽性細胞で認め、加齢と共に CD45RO 陽性細胞が優位となっていた。FOXP3遺伝子変異が同定されIPEX症候群と診断された4例では全例でFOXP3陽性細胞は検出されなかった。興味あることに、フレームシフト異常のある患者では、典型的なIPEX症候群の症状、T細胞

の異常な活性化が認められたが、ミスセンスの患者では臨床症状、T細胞の活性化は軽微であり遺伝子変異の種類と臨床症状の違いに相関がある可能性が示唆された。

9) 慢性肉芽腫症 (CGD)

gp91phoxはCGDの最も多い病因蛋白であり、活性酸素を産生する酵素の中心をなす膜蛋白質である。gp91phox遺伝子変異の同定されるCGDの大部分は蛋白発現を欠損しているが、一部(約30%)で蛋白発現が見られる。gp91phox発現と機能異常との関係を明らかにするため、gp91phox蛋白陽性のCGD患者の遺伝子解析を行った。その中で、CYBB遺伝子のエクソン6に6 baseのDuplicationで2アミノ酸の繰り返し挿入が認められた変異で新規な機能ドメインの障害を示す慢性肉芽腫症症例を見いだした。この変異gp91phoxを遺伝子導入した活性再構成実験でも活性がないことが確認された。

10) 白血球粘着異常症

白血球粘着異常症1型は、 $\beta 2$ インテグリン(CD18)の欠損による食細胞不全症で、重症細菌感染症の反復、白血球異常増多、臍帯脱落遅延、創傷治癒遅延を特徴とする。遺伝子変異のreversionを認めた乳児例を世界で初めて見出した。患児は、ITGB2(CD18)遺伝子にスプライス変異(G>A(+1), intron4)と一塩基欠失(674delC)をもつ複合ヘテロ接合体であり、単球や顆粒球においてはCD18、CD11b、CD11cの発現は全く認められなかった。しかし、患児リンパ球のごく一部でCD18⁺細胞が認められた。同細胞は、CD3⁺CD8⁺T細胞で、T細胞受容体V β 22を有するシングルクローンであった。患児への母体血の混入は否定され、父親由来のスプライス変異が消失していたことより、患児の1つのCD8⁺T細胞においてreversionが起きたと考えられた。

11) 自己炎症性症候群

TNF受容体関連分子およびシグナル分子の異常が自己炎症性症候群を呈することが明らかにされている。責任遺伝子が免疫機能分子であることより原発性免疫不全症として扱われ、発

熱や炎症症状を反復することより易感染性を呈する古典的免疫不全と鑑別の上で問題となる。

Cold-induced autoinflammatory syndrome 1(CIAS1)遺伝子の異常によって自己炎症性症候群の一つであるCryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)が起こることが明らかとなっている。CAPSには家族性寒冷自己炎症性症候群、Muckle-Wells症候群、CINCA症候群がある。発熱と発疹を主症状とし、全身型若年性特発性関節炎様の臨床像を呈した11ヶ月の男児に関して、乳頭浮腫、慢性髄膜炎を呈していたことからCAPSを疑い、CIAS1遺伝子を検討し遺伝子変異を確認した。さらにLPS刺激により患者末梢血単球の細胞死が誘導され、CAPSに特徴的な所見が得られたことから、非定型的CAPSと診断した。眼科的所見、皮膚生検所見、髄液所見などは重要な所見であると考えられ、さらにCIAS1遺伝子異常の有無を確認する事とともにLPS刺激による末梢血単球の細胞死誘導を検討することの重要性が示唆された。

CINCA症候群は、慢性髄膜炎それに伴う中枢神経障害、epiphyseal overgrowthに代表される関節障害、生下時より認める蕁麻疹様発疹を特徴とする。現在のところIL-1 β 過剰産生以外の疾患関連変異CIAS1の機能については明らかにされていなかった。今回疾患関連変異CIAS1遺伝子をヒト単球細胞株THP-1に導入することにより、ネクロシス様の細胞死が誘導されることを明らかにした。同現象はライソゾーム酵素であるカテプシンB依存性であり、ミトコンドリア膜電位の低下、lysosomal leakageを誘導する。同細胞死の誘導がIL-RA治療不応性の病態形成に関わっていることが推測された。

12) その他

IFN- γ やIL-12はTh1分化において重要な働きをもっている。近年、IFN- γ /IL-12経路の異常により、抗酸菌、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対してのみ易感染性を呈する疾患群の存在が明らかとなり、これまで5つの遺伝子(IFNGR1、IFNGR2、IL12RB1、IL12B、STAT1)の関与が報告されている。IFN- γ 受

容体1 (IFN γ R1) 異常症は、IFN- γ /IL-12経路異常症の1つで、多発性骨髄炎を代表的症状とし比較的臨床症状の軽度な常染色体優性遺伝のものと、重篤な多臓器の感染症状を呈し、症例によっては造血幹細胞移植が考慮される常染色体劣性遺伝のものがある。多発性骨髄炎を呈した患者において、IFN γ R1の責任遺伝子IFNGR1に新規変異を同定し、常染色体優性遺伝を呈するIFN γ R1異常症と診断した。

ウイルス核酸の受容体であるToll-like受容体TLR3、TLR7、TLR9とこれらの機能を制御しているUNC93B1について、熱性けいれん発症との関連を明らかにするため、一塩基多型(SNP)を用いて患者対照研究を行った。UNC93B1のイントロン7にあるrs308328において、熱性けいれん患者のGアレルの頻度(36.8%)が対照(29.7%)と比べ有意に高かった。サブグループの解析では、複雑型(41.4%)と対照との間にGアレル頻度の有意な違いがあり、単純型では違いはなかった。ハプロタイプ解析でも有意差を認めた。TLR3、TLR7、TLR9遺伝子多型については、熱性けいれん患者対照間に有意な違いを認めなかった。UNC93B1遺伝子が熱性けいれん特に複雑型に関連することが示唆された。UNC93B1は家族性単純ヘルペス脳炎の原因遺伝子であることが最近報告されている。ウイルスの直接侵襲による炎症性病変が、熱性けいれん特に複雑型の病態に関与している可能性がある。

4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

1) 造血幹細胞移植

原発性免疫不全症の唯一の根治療法として、骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植は欠かすことができない。とりわけ、SCID、WAS、X連鎖HIGMおよびCGDでは治療の優先的な選択肢として造血幹細胞移植が考慮される。しかし、我国における原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植は多くの施設で行われており、統一したレジメもなく、治療成績などを含めた実態は明らかでない。昨年度から、全国の施設から過去の実施例を集積・解析し、造血

幹細胞移植の治療成績の向上を目指し、個々の疾患に則したレジメの作成に着手した。

a) SCIDに対する造血幹細胞移植

SCIDに対する造血幹細胞移植の治療成績を明らかにする目的で、昨年度全国の小児科を対象にしてアンケート調査を行った。143例がSCIDと診断され、100例が移植されていた。そのうち解析可能な61例の初回移植例を対象とした。その結果、HLA一致家族間移植例は13症例あり、全例生存していること、非血縁臍帯血移植は18例あり、5年生存率が約80%に達しており代替ドナーとして適していること、HLA不一致血縁ドナー移植の中長期的予後が不良であることが示された。また、非血縁臍帯血移植では、静注用ガンマグロブリン(IVIG)投与不要となった9例のうち前処置を行なった例が8例であったが、IVIGを必要としている5例中4例が前処置を行っていない例であった。HLA一致同胞骨髄移植例では前処置なしの7例全例がIVIGを離脱できていた。

以上の結果をもとに、治療ガイドライン案を策定した。対象はSCIDの全病型である。HLA一致同胞の場合、前処置なしで移植可能である。HLA一致同胞がいない場合、非血縁臍帯血が推奨される。前処置はヨーロッパのガイドラインよりも強度を下げた、フルダラビン125mg/m²、メルフェラン80mg/m²を推奨する。母親のT/NK細胞が生着している例でも同様の前処置を行なう。活動性感染症がある場合はできるだけ治療をしてからが望ましいが、感染症の治療が困難な場合は前処置なしで移植せざるを得ないと考えられる。3か月未満で発見された場合は、前処置の毒性を考慮し、3か月まで無菌管理を行ないつつ待つのが望ましいだろう。Omenn症候群では、今回の検討では症例数が少なかったため結論は出せないが、現時点でエビデンスのある骨髄破壊的前処置が勧められる。

b) WASに対する造血幹細胞移植

1985年1月から2004年12月の間に本邦で造血幹細胞移植を受けたWAS 57人の解析を行った。ドナーは11例がHLA一致血縁者、10例がHLA

不一致血縁者、21例が非血縁骨髄バンクドナー、15例が非血縁臍帯血バンクドナーであった。57例のうち9例が拒絶に至り、7例において拒絶もしくは混合キメラのために再移植をおこなった。5年生存率は73.7±6.1%で、5年のfailure free survival（死亡・拒絶・2次癌をfailureと定義）は65.7±6.6%であった。非血縁者間の骨髄および臍帯血移植は5年生存率が各々80.0±10.3%、80.0±9.0%と同等であった。単変量解析による生存に関連する不良因子としてはHLA不一致血縁ドナー、移植時5歳以上、ブスルファン（BU）およびシクロホスファミド（CY）もしくはBU-CYと抗胸腺細胞グロブリン（BU-CY-ATG）以外の移植前処置があげられた。多変量解析において、BU-CYとBU-CY-ATG以外の前処置が成着不全に関連している唯一の因子であった。以上のことから、本疾患においては非血縁ドナーからでも診断確定後早期に行うことが重要と考えられた。

2) 安全性を高めたX連鎖SCIDに対する遺伝子治療法の開発

これまでにフランスおよびイギリスにおいて行われてきたXSCIDに対する遺伝子治療では、その多くの症例で免疫系の再構築が得られ、有効性が確認されている。しかし、その後15例中3例で、レトロウイルスベクターの遺伝子挿入変異によるリンパ性白血病が発症した。万が一発症した場合でも癌化した細胞を排除できるように自殺遺伝子 Herpes simplex virus thymidine kinase (HSVtk) を治療用の γ c鎖と同時に発現するレトロウイルスベクターを開発しその有用性を検討した。X-SCID患者から樹立したB細胞株にそのベクターを遺伝子導入したところ機能的な γ c鎖を発現すること、また抗ウイルス薬であるガンシクロビルによって遺伝子導入細胞のみを選択的に死滅させることができることを確認した。さらにこのベクターを用いてX-SCIDマウスの遺伝子治療を行ったところ、 γ c鎖を発現したリンパ球の回復が認められた。これらのリンパ球はin vitroでガンシクロビルに高い感受性を示し、in vivoでも

ガンシクロビルの腹腔内投与によりマウス体内から選択的に消失した。

3) ヒトES細胞からの樹状細胞分化誘導

樹状細胞は、T細胞機能の制御を介して免疫応答を調節する抗原提示細胞である。昨年度までの研究により、マウスとカニクイザル胚性幹（ES）細胞から、免疫学的機能を有する樹状細胞（ES-DC）を分化誘導する方法を開発している。また、マウスを用いた実験により、ES-DCが抗腫瘍免疫の誘導、あるいは自己免疫疾患の予防において非常に有用であることを証明している。本年度は、ヒトES細胞からES-DCを分化誘導する培養プロトコルの開発を試みた。その結果、マウス由来のOP9細胞をフィーダーとしてヒトES細胞を培養し、さらに、GM-CSF、M-CSF、IL-4等のサイトカインを加えることにより、ヒトのES-DCを作製できることを見出した。ヒトES-DCは、突起を有する不規則な形態を有する浮遊細胞であり、細胞表面にHLA-DR、CD80、CD86、CD83とCD40等の分子を発現していた。また、ヒトES-DCは、HLA-DR拘束性T細胞への抗原提示機能、および同種異系T細胞に対する強い増殖応答刺激活性を有していた。

5. ホームページの充実と患者QOLの改善

ホームページを通じての患者・家族からの問合せがあり、その対応には分担研究者間で密に連携をとりながら鋭意努めているところである。本年度も、患者・家族会では講演や医療相談に参画した。昨年度は、患者・家族会の永年の悲願であった免疫グロブリン用量の見直しについて厚生労働省に研究班と日本小児感染症学会で厚生労働省に要望書の提出し、IVIG取り扱い業者と厚生労働省の間で協議が進んでいる。早期に時代にあった添付文書の改訂が期待される。原発性免疫不全症候群は比較的にまれな疾患であることより、患者・家族にとって安心して治療に専念できる専門病院情報に対する希望が強い。現在、小児科を標榜する全国の施設に専門病院として開示が可能か否かを問い合わせ、66施設を原発性免疫不全症候群の専門病院として担当医と連絡先を付してホーム

ページに掲示している。また、個々の疾患の確定診断に必要となる遺伝子診断の可能な29施設をホームページに載せている。

Ⅲ 分担研究報告

原発性免疫不全症候群症例登録について

岩 田 力 (東京家政大学家政学部児童学科)

研究要旨

従来の方法に従い登録事業を行った。20例（男12例、女8例）の新規登録を得た。Severe combined immunodeficiency (SCID) 2例、X-linked agammaglobulinemia (XLA) 2例、common variable immunodeficiency (CVID) 1例、chronic granulomatous disease (CGD) 2例、Hyper IgM 症候群 1例 (AID欠損)、IgG2欠損症 1例、ataxia telangiectasia 2例、Bloom 症候群 2例、autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) 3例、低汗性外胚葉異形成性免疫不全症 (EDA-ID) 3例、先天性好中球減少症 1例である。東京都の特定疾患臨床調査個人票の閲覧許可を得て平成15年～18年の新規症例のみ検討した。昨年度の検討と同様に診断精度の向上が必要である。小児慢性特定疾患への症例登録では平成13、14年度の疾患名と症例数を引用した。抗体産生不全を示す疾患の病名の検討が必要である。

A. 研究の目的

原発性免疫不全症候群は時に致死的であり、早期の診断と治療開始が必須の疾患である。既に100を超える多くの疾患が知られている。近年分子遺伝学的な手法の発達に伴い、原発性免疫不全症候群においても疾患の責任遺伝子の同定が進み、特に家族歴があるような症例では、発症前からの早期診断も可能になっている。しかし依然として原因不明のまま病態生理も解明されず、従って有効な治療手段も確立していない疾患も存在する。これらの疾患群に関しては、個別の詳しい症例の情報を研究者間で共有してその病因と病態生理の解明を共同で行うことが治療手段の確立のためには必須である。そのため本研究班では、歴代班長の指導のもと1974年から日本国内の症例の集積に努め、登録事業を行ってきた。多くの患者を発掘し、症例の詳細を記録することで、わが国の研究者に対して疾患の病因、病態生理の解明並びに治療法の改善のための研究に便宜を供与してきた。今年度研究では従来から行っている登録事業を継続し、症例の集積に努めることをひとつの目的とした。

原発性免疫不全症候群は、平成5年度に国の特

定疾患に組み込まれ、医療費の支給対象となった。医療受給者を決定するため患者調査票が作成され、平成13年度以降は個人情報保護しつつその臨床調査個人票は電子化された。このことは、本研究班における症例の登録が継続されている一方で、国においては少なくとも医療費を支給している患者についての記録が存在していることを意味する。平成17年度では、国における原発性免疫不全症候群医療受給者の電子化された情報より疾患の把握状況を調べ、従来からの登録事業結果と比較検討したが、いくつかの問題点が明らかとなった（平成17年度報告書参照）。したがって今年度は、個別に東京都における臨床調査個人票の閲覧許可を求め、その記載内容の検討を企図した。また、主任研究者の元に送付された熊本県からの臨床調査個人票の写しも合わせて閲覧した。

一方、小児慢性特定疾患のなかに、血友病等血液疾患の一部として原発性免疫不全症候群があり、これも多くの症例が記録されている。研究報告として公開されているデータから原発性免疫不全症候群の疾患名とその数のみをごく簡単に概観した。

これらの異なる登録を概括する目的は、本研究班による登録事業のこれまでの限界を把握し、さ

らに効果的かつ精度の高い登録事業をめざすためである。

B. 研究方法

今年度も従来と同様に、わが国における原発性免疫不全症候群に関する症例報告を、日本小児科学会総会、各地方会、日本小児感染症学会、日本臨床免疫学会、日本免疫学会等の学会発表および原著論文を渉猟し、新規と思われる症例に関し、発表演題もしくは論文の著者へ直接登録依頼状と登録票（現行のC票）を郵送することにより、本研究班への登録を依頼した。この依頼に回答され主治医から返送された登録票は、そのままファイリングするとともに、既に電子化されているC票のみの集計ファイルへ転記し、ファイルの更新をはかった。倫理面への配慮は、これらのファイルを専用の施錠できるキャビネットへ収納し、かつ施錠できる部屋にて保存することで、不特定多数のものから秘匿することによって行った。また電子化されたファイルは、本登録事業担当者のみがアクセスできるコンピューターで管理した。

東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課へ、難病患者認定審査会委員として個人情報の守秘の誓約のもと、新規申請時および更新時の臨床調査個人票の使用許可願いを提出した。その結果平成15年から18年11月時点までの新規登録症例のみの閲覧を許可され、その内容の検討を行った。

インターネット上で公開されている、小児慢性特定疾患研究報告書に記載されている血友病等血液疾患のなかの原発性免疫不全症候群の疾患名と登録数を参照した。（<http://www.aiiku.or.jp/aiiku/mch/syoman/syo.html>）

C. 研究結果

今年度は、平成19年1月18日現在、20例（男12例、女8例）の登録票の返送があった。内訳は以下の通りである。Severe combined immunodeficiency (SCID) 2例（男女各1例づつ）、X-linked agammaglobulinemia (XLA) 2例、common variable immunodeficiency (CVID) 1例（女性）、chronic granulomatous

disease (CGD) 2例（男女各1例）、Hyper IgM症候群1例（AID欠損、女性）、IgG2欠損症1例（女性）、ataxia telangiectasia 2例（男女各1例、女性例は当初高IgM血症として報告されたものが遺伝子診断にて訂正）、Bloom症候群2例（兄妹例）、autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) 3例（いずれも男性）、低汗性外胚葉異形成性免疫不全症 (EDA-ID) 3例（いずれも男性、内1例にIKBA異常）、先天性好中球減少症1例（女性）というものである。これら新規の登録を含めた集計を表1に、現行のC票による登録の集計を表2に示す。それぞれの累計は1287例（男性934例、女性353例）、509例（男性391例、女性118例）である。

東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課へは、当初各年度の更新症例と新規症例の臨床調査個人票を閲覧する申請を行った。しかしながら、事務処理上特定疾患のファイリングが個別の疾患別にはなっていないことが判明し、極めて多数のすべ

表3. 東京都新規登録（平成15年～18年）

診断名	備考
平成18年	
特発性CD4 ⁺ T細胞欠損症	67歳女性、CD4 ⁺ T 100/μl、しかし CD4/CD8 1.02、リンパ球芽球化反応未施行
無ガンマグロブリン血症	34歳男性、家族歴無し、表面マーカー未施行、IgG <100, IgA <20, IgM 16 mg/dl
IgA欠損症	30歳女性、IgA <5 mg/dl
CVID	53歳女性、IgG <8, IgA <7, IgM 16 mg/dl 表面マーカー未施行
平成17年	
IPEX	18歳男性、I型糖尿病、遺伝子診断未施行
IgA欠損症	7歳女性、IgA <10、芽球化反応正常
先天性好中球減少症	19歳女性、好中球0、ALLの既往
IgA欠損症	18歳女性、IgA <5
平成16年	
高IgM症候群	1歳女性、IgM 806
CVID	6歳女性、IgG 302, T cell 11%, B cell 55%, CD4/CD8 0.68、芽球化反応異常、乳糜腹水
先天性好中球減少症	0歳男性、好中球100
平成15年（旧様式、遺伝子診断の項目無し）	
CVID	19歳女性、pan-hypogammaglobulinemia B cell 5.2%, T cell 92%, CD4/CD8 3.26
CVID	2歳男性、B cell 5%, T cell 89%
低ガンマグロブリン血症	3歳男性、B cell 2%, T cell 88%, CD4/CD8 2.41
IgG欠乏症	7歳男性、IgG 371 mg/dl, B cell 6%, T cell 90%, CD4/CD8 1.16
CVID	48歳女性、pan-hypogammaglobulinemia、表面マーカー未施行
高IgE血症	3歳女性、IgE 17,175 IU/ml、多発性肺囊胞
CVID	27歳男性、低ガンマグロブリン血症、B cell 1%, T cell 88.8%, CD4/CD8 0.5
CVID	27歳男性、IgG、IgAともに極低値、IgM 92-57 mg/dl, B cell 4%, T cell 89%, CD4/CD8 1.24、自己免疫疾患（Evans症候群）合併
APECED	23歳女性、AIRE異常
Hereditary angioneurotic edema	17歳女性、C1 inhibitor 活性 <25%
Wiskott-Aldrich症候群*	0歳男性（申請後 WASP 異常判明）
Wiskott-Aldrich症候群	0歳男性、WASP 異常
Good症候群*	64歳女性
Wiskott-Aldrich症候群	0歳男性
CVID	54歳女性、B cell 10%, T cell 84%, CD4/CD8 0.82

*：本研究班登録事業への既登録例

ての特定疾患更新症例の中から原発性免疫不全症候群のみを取り出すことが短期間かつ限られた人員による処理能力を超えるため、平成15年以降の新規症例のみを閲覧することとした。合計26例の新規登録があった。その内訳と特記事項は表3に示すとおりであるが、臨床調査個人票記載の診断名は平成15年はCVID 6例、低ガンマグロブリン血症1例、IgG欠乏症1例、高IgE血症1例、AP ECED 1例、遺伝性血管神経浮腫1例、Wiskott-Aldrich 症候群 3例、Good症候群 1例の計15例であり、平成16年は高IgM血症1例、CVID 1例、先天性好中球減少症1例であり、平成17年はIPE X (Immunodeficiency, polyendocrinopathy, X-linked) 1例、IgA欠損症 2例、先天性好中球減少症1例であり、平成18年は特発性CD4⁺T細胞欠損症1例、無ガンマグロブリン血症1例、IgA欠損症1例、CVID 1例であった。これらはいずれも臨床調査個人票上の診断名である。なお、新規登録に関しては平成5年からの登録数のみが年次ごとに提供された。平成5年から17年はそれぞれ、36, 85, 16, 17, 19, 16, 11, 15, 17, 16, 17, 8, 10例であった。平成15～17年の登録数は表3と異なるが、臨床調査個人票の研究使用にかかる承諾の有無でこの数字の差が見られる可能性がある。

その他、主任研究者の元に、熊本県より平成16年から18年の新規登録の臨床調査個人票のコピーが送付され、それを閲覧した。伴性無ガンマグロブリン血症1例(22歳男性。遺伝子診断はなされていない。家族歴はない。B cell 3%、T cell 97%)、分類不能型免疫不全症(CVID) 1例(60歳女性、汎低ガンマグロブリン血症があるも、細胞表面マーカーの検索はされていない)、慢性肉芽腫症1例(0歳男性、遺伝子所見があり、家族歴もある。)、非家族性低ガンマグロブリン血症1例(36歳女性、エコーウイルス性筋炎疑い、B cell 8.9%、T cell 86.1%)であり、合計4例であった。

小児慢性特定疾患、血友病等血液疾患の中に登録されている原発性免疫不全症候群は、平成16年度厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)

分担研究報告書「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」(主任研究者 加藤忠明)平成14, 15年度小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況によると、平成13年度において8,461名中427例であり、平成14年度は8,774名中466例であった(表4)。

表4. 小児慢性特定疾患、血友病等血液疾患中の原発性免疫不全症候群

登録疾患名	症例数(括弧内は平成13年との増減数)
平成13年	
重症複合免疫不全症	17
低ガンマグロブリン血症	92
先天性無ガンマグロブリン血症	17
免疫グロブリン欠損症	49
分類不能型免疫不全症	22
IgA(単独)欠損症	31
高IgE症候群	21
DiGeorge症候群	19
Wiskott-Aldrich症候群	18
慢性肉芽腫症	45
周期性好中球減少症	47
白血球機能異常症	27
原発性免疫不全症	22
計	427
平成14年	
重症複合免疫不全症	21(+4)
低ガンマグロブリン血症	96(+4)
先天性無ガンマグロブリン血症	17
免疫グロブリン欠損症	53(+4)
分類不能型免疫不全症	23(+1)
IgA(単独)欠損症	35(+4)
IgG単独欠損症	8
IgM欠損症	1
高IgE症候群	19(-2)
DiGeorge症候群	18(-1)
Wiskott-Aldrich症候群	19(+1)
Ataxia telangiectasia	9
慢性肉芽腫症	56(+12)
周期性好中球減少症	48(+1)
Kostmann病	1
白血球機能異常症	31(+4)
原発性補体異常症	2
細胞性免疫不全症	8
原発性免疫不全症	29
計	466(+39)

D. 考 察

今年度の新規登録数は20例である。平成17年～18年をまとめて登録依頼の回収率を計算すると、約41%であった。このことは、登録依頼から年余を経て登録票が回収されることを示す。また、前年度報告にて述べた個人情報保護法との関連で、患者個人名の登録票への記載を拒否する旨通告してきた複数の施設については結局この1年間で登録は1施設のみであった。生年月日の記載も同時に不可能であるとの通告もあった。本登録の一つの特徴は、症例の疾患としての特徴を把握することと、稀少な疾患においては、国内のいくつかの