

200936125A

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患者からの
生体試料収集に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮 脇 利 男

平成22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患者からの
生体試料収集に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮 脇 利 男

平成 22 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患者からの生体資料収集に関する研究

目 次

I. 班員名簿	1
II、III. 総括・分担研究報告.....	3
研究代表者 宮脇 利男 (富山大学大学院医学薬学研究部小児科学教授)	
研究分担者 竹森 利忠 (独立行政法人理化学研究所グループディレクター)	
研究分担者 小原 収 (独立行政法人理化学研究所グループディレクター)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧.....	12

I . 班員名簿

原発性免疫不全症候群患者からの生体資料収集に関する研究班

班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	宮脇 利男	富山大学医学薬学研究部小児科学	教授
研究分担者	竹森利忠	理化学研究所免疫アレルギー総合科学研究センター	グループディレクター
	小原 収	理化学研究所免疫アレルギー総合科学研究センター	グループディレクター
研究協力者	有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	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小児医学	准教授
	谷内江昭宏	金沢大学医薬保健研究域小児科学講座	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
	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究センター医療技術開発部門 疾患解析学分野	特定拠点教授
	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
	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	教授
	原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達学	教授
事務局	宮脇 利男 森内 仁志	富山大学医学薬学研究部小児科学 〒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	教授 技術専門職員
経理事務 担当者	笹岡直美	富山大学医薬系病院事務部管理グループ経理チーム TEL 076-434-7040 FAX 076-434-2523 e-mail sasaoka@adm.u-toyama.ac.jp	主査

II、III. 総括・分担研究報告

総括・分担研究報告

原発性免疫不全症候群患者からの生体資料収集に関する研究

研究代表者 宮 脇 利 男

（富山大学大学院医学薬学研究部小児科学教授）

研究分担者 竹 森 利 忠

（独立行政法人理化学研究所グループディレクター）

研究分担者 小 原 收

（独立行政法人理化学研究所グループディレクター）

研究要旨

希少疾患に対する医学研究はこれまで各施設を単位として行われることが多く、多くの患者検体で研究がなされない事が大きな問題であった。今回、原発性免疫不全症候群に関する調査研究班メンバーと理化学研究所が協力し、患者の末梢血細胞、骨髄細胞、細胞株、RNA、DNAなどの生体試料を収集する体制を構築した。今年度はDNA検体がほとんどであったが、200を超える検体収集を達成し、それを管理・運営する生体試料収取管理委員会と将来的な生体試料利用審査委員会を設置した。

研究分担者

独立行政法人理化学研究所 竹森利忠 グループディレクター
独立行政法人理化学研究所 小原 收 グループディレクター

研究協力者

有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	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小児医学	准教授
谷内江昭宏	金沢大学医薬保健研究域小児科学講座	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
中畑龍俊	京都大学 iPS 細胞研究センター医療技術開発部門 疾患解析学分野	特定拠点教授

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
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	教授
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達学	教授

1. 研究目的

原発性免疫不全症候群に関する調査研究班メンバーと理化学研究所が協力し、患者の末梢血細胞、骨髄細胞、細胞株、RNA、DNAなどの生体試料を収集し、原発性免疫不全症候群の病因・病態の解明、新しい治療法の開発のため活用するのみならず、発症頻度が高い生活習慣病、がん、アレルギー、自己免疫疾患などの基礎・臨床研究者、基本的な生命機構の基礎研究者、新薬開発を行っている製薬企業などがひろく活用できる体制を構築し、医学研究を促進する。

2. 研究方法

理化学研究所に生体試料保存庫を準備し、検体提供の推進と管理のための生体試料収集管理委員会を設置する。北海道から九州まで各地域にある研究班メンバーが研究会や学会地方会などで原発性免疫不全症候群の生体試料収集の広報活動を行う。

(倫理面への配慮)

患者由来の血液、細胞、組織は、各施設の倫理委員会承認後、研究目的に使用することを文書で説明し、患者からのインフォームドコンセントを得た上で収集・保存する。遺伝子解析については、研究者の所属する機関の倫理委員会の承認を得て行っている。疫学調査に関しては、文部科学省/厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針にのっとり、倫理委員会の承認を得て研究を行う。

3. 研究結果及び考察

全国の医師と免疫不全症専門医の間を結ぶインターネット上の相談窓口の利用、研究班メンバーによる広報活動の成果と

して、患者由来 DNA 検体が今年度に 224 件収集できた。これらについては、実際に疾患原因遺伝子解析を実施し、解析に耐える質の検体が蓄積されていることを確認した。この収集検体数の予想を上回る結果は、本研究班による広報活動と、こうした遺伝子解析をリンクした検体収集活動の相乗効果によるものと考えられる。本研究の実施により、これらの検体保管のための専用保管庫を新たに設置することができた。また、生体試料収集管理委員会については、研究代表、分担者、協力者を構成員としたものを設置した。更に、次年度に計画されていた生体試料利用審査委員会についても、原発性免疫不全症候群に関する調査研究班メンバー、理化学研究所、(財)かずさ DNA 研究所が共同で進めている PIDJ プロジェクトの PID 共同研究倫理委員会 (外部委員を含む) にその役割を担っていただくこととした。

以上のように、初年度に計画していた生体試料収集・保管の体制の構築はほぼ完了することができた。

4. 評価

1) 達成度について

初年度計画分については、予定通りに達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

原発性免疫不全症候群は 120 以上の遺伝子異常、150 以上の異なった病型が知られ、その中には細胞分化、DNA 修復機構などの異常によって発症するものもあり、一部の疾患では高率にがん、アレルギー、自己免疫疾患などが発症する。原発性免疫不全症候群の研究は、既知の免疫シス

テムの異常を解析することにとどまらず、DNA 修復機構、がんやアレルギー性疾患、自己免疫疾患の発生機序、免疫系細胞の分化機構などの解明にむけて分子遺伝学的な直接的アプローチが可能であり、患者由来生体試料は臨床的研究のみならず基礎研究にも極めて有用である。フランスでは原発性免疫不全症候群でこのような体制が部分的に構築され優れた研究がなされているが、その他には国内・国外ともこのような体制はない。原発性免疫不全症候群は遺伝的背景の強い疾患であり、種々のアレルギーや自己免疫疾患、がんを合併しやすいことが知られている。これらの疾患の遺伝的背景を解明するためのすぐれた基盤となると考えらえる。

3) 今後の展望について

原発性免疫不全症候群に関する調査研究班が既にある程度構築されていた基盤に則った研究であり、今後の事業継続により着実な検体収集が実現できることはほぼ確実である。一方、こうした検体収集が免疫不全症診断と一体として行われているため、収集された検体の利用範囲には制限が残されている。希少疾患の検体バンクとして、広く利用されていくために倫理的問題の整理などの必要な側面も残されているが、事業継続が可能であれば、当初の事業目的は十分に達成可能な見通しがある。

4) 研究内容の効率性について

研究メンバーの情報交換も含め、原発性免疫不全症候群に関する調査研究班との連携も円滑に進められた。また、検体収集保管が一連の免疫不全症診断を実施している理研に設置されているため、診断と検体保管・管理がシームレスに実現できており、極めて効率性は高いと考える。

5. 結論

まだ初年度の段階ではあるが、当初計画していた内容を着実に実現し、基礎・臨床研究者、基本的な生命機構の基礎研究者、

新薬開発を行っている製薬企業などがひろく活用できる体制構築の第一歩を踏み出すことができた。

6. 健康危険情報

特になし

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表 158 件

原著論文による発表 35 件

それ以外(レビュー等)の発表 70 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) 橋村裕也, 野津寛大, 神田杏子, 早川晶, 竹島泰弘, 金兼弘和, 宮脇利男, 飯島一誠, 松尾雅文: IPEX 症候群と腎疾患. 日本小児腎臓学会誌 22: 131-135, 2009.
- 2) 笹原洋二, 土屋 滋: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 日本小児血液学会雑誌 21: 217-226, 2009.
- 3) 磯部清孝, 梶原伸介, 小倉友美, 辻陽一郎, 今井耕輔, 子川和宏, 野々山恵章: 頭蓋内腫瘍性病変、血球貪食症候群及びNK細胞増多症を合併し、幹細胞移植を施行した X 連鎖性リンパ増殖性疾患(XLP)の 1 例. 防衛衛生 56:103, 2009.
- 4) 座波清誉, 子川和宏, 辻陽一郎, 今井耕輔, 三井佳奈子, 佐藤正規, 桑原征宏, 野々山恵章: PET が病期決定、治療効果判定に有用であったホジキンリンパ腫の 1 例. 防衛衛生. 56: 104, 2009.
- 5) 大音泰介, 森嶋達也, 八角高裕, 松原央, 才田聡, 村田祐樹, 藤野寿典, 渡邊健一郎, 西小森隆太, 足立壮一, 平家俊男, 中畑龍俊, 今井耕輔, 今井博之: 造血幹細胞移植を試行した

- X-linked Hyper IgM(CD40L欠損)の1例.
日本小児科学会雑誌 113:1275, 2009.
- 6) 山下りか, 佐藤友紀, 本蔵賢治, 高橋通規, 海瀬和郎, 山崎和子, 上松一永: 診断までに8年間を要した家族性地中海熱の1例. 日本内科学会雑誌 98: 1114-1116, 2009.
- 7) 佐藤正規, 子川和宏, 三井佳奈子, 加藤環, 千田礼子, 今井耕輔, 野々山恵章: 小児期発症のChurg-Strauss症候群の1例. アレルギー 58: 411, 2009.
- 8) 中川紀子, 今井耕輔, 大嶋宏一, 小原收, 野々山恵章: Midwinter Seminar 臨床免疫学の未来 Primary Immunodeficiency Database in Japan(PIDJ)プロジェクト開始以来当科へ紹介された原発性免疫不全症(PID)112例に関する検討. 日本臨床免疫学会会誌 32: 372, 2009.
- 9) 本間健一, 辻陽一郎, 今井耕輔, 子川和宏, 野々山恵章: 骨髄非破壊的前処置にて血縁者間臍帯血移植を施行し、生着が得られた重症再生不良性貧血の1例. 日本小児血液学会雑誌 23:43-46, 2009.
- 10) 中川紀子, 今井耕輔, 佐藤弘樹, 森西洋一, 野々山恵章: TREGs 定量を用いた重症複合型免疫不全症に対する新生児マススクリーニング法の開発. 日本マス・スクリーニング学会誌. 19: 75-79, 2009.
- 11) 布井博幸, 細矢光亮, 塩見正司, 市山高志, 後藤善隆, 浜田恵亮, 徳弘悦郎, 西川和夫, 原 紳也, 西原重剛, 古川漸, 横田俊平, 森島恒雄, 遠藤文夫: 血清中チトクロムc測定キットの急性脳症診断における臨床的評価. 医学と薬学 61: 245-251, 2009.
- 12) 石井茂樹, 長田直人, 澤 大介, 木下真理子, 今村秀明, 池田俊郎, 水上智之, 江川久子, 布井博幸: 急性呼吸窮迫症候群を合併したインフルエンザ脳症の1例. 日本小児科学会雑誌 113: 717-721, 2009.
- 13) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, 河岡義裕, 山口清次, 水口 雅, 市山高志, 長谷川秀樹, 奥村彰久, 伊藤嘉規, 河島尚志, 新矢恭子, 塚原功一, 中野貴司, 塩見正司, 鍵本聖一, 布井博幸, 和田智顕, 植田育也, 山内秀雄, 栗原まな, 宮崎千明, 山田至康, 坂下裕子, 岩田 力, 大平雅之, 阪井裕一, 中村通子, 宮澤会美香, 吉川秀人, 渡部誠一, 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班: インフルエンザ脳症ガイドライン. 小児科臨床 62: 2483-2528, 2009.
- 14) 布井博幸: 小児における遺伝子治療の考え方と現状. 小児内科 41: 32-37, 2009.
- 15) 布井博幸: 活性酸素産生分子NOXファミリー研究の進歩. 細胞 41: 68-71, 2009.
- 16) 上松一永: 【最新・自己免疫疾患 Update 研究と治療の最前線】 自己免疫疾患の病因 疾患ゲノム解析 自己炎症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ 230: 620-625, 2009.
- 17) 山崎和子, 山崎崇志, 増本純也, 鈴木彩子, 矢崎正英, 上松一永: 注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査血液疾患編 自己炎症疾患としての家族性地中海熱. 臨床病理 57: 371-381, 2009.
- 18) 山崎和子, 上松一永: 【小児疾患にお

ける臨床遺伝学の進歩】 話題の疾患
遺伝子 自己炎症疾患 小児科 50:
1152-1157, 2009.

19) 中畑龍俊: 疾患特異的 iPS 細胞. 学術
の動向 14: 78-83, 2009.

20) 中畑龍俊: 疾患特異的 iPS 細胞. メデ
ィカル・サイエンス・ダイジェスト
459: 9-12, 2009.

21) 原 寿郎: 自己炎症性疾患. 臨床リウ
マチ 21: 2009.

22) 今井耕輔, スジャータ・モハン, 小原
收:【免疫不全症候群と遺伝子異常】 免
疫不全症候群の遺伝子診断の中央化
とデータベース. 臨床検査 53: 533-540,
2009.

23) 有賀 正: 重症複合免疫不全症
(SCID)。ビジュアル疾患解説：遺伝病
とターナー症候群, 8-9, 2009.

24) 有賀 正: Purine Nucleoside
Phosphorylase (PNP). 日本臨床, 広範囲
血液・尿化学検査、免疫学検査 (1)
印刷中

25) 岡田 賢, 小林正夫: 先天性好中球減
少症. 臨床検査 53: 587-592, 2009.

26) 小林正夫, 岡田 賢, 溝口洋子: 重症先
天性好中球減少症の分子病態. 分子細
胞治療 113: 739-744, 2009.

27) 岡田 賢, 石川暢恒, 小林正夫: 小児
科 50: 1146-1151, 2009.

学会発表

1) 中畑龍俊: シンポジウム：iPS 細胞を
用いた今後の医療の可能性. 第 112
回日本小児科学会学術集会 2009, 4, 奈
良.

2) 上松一永: 小児発熱疾患の診かた；自
己炎症疾患を中心に. 第 15 回熊本小
児感染症治療研究会, 2009, 5, 熊本.

3) Okada S., and Kobayashi M.: Severe
Congenital Neutropenia. 第 16 回小児再

生不良性貧血治療研究会, 第 14 回小
児 MDS 治療研究会, 2009, 5, 名古屋.

4) 布井博幸: ランチョンセミナー：初期
免疫マーカーから診た小児救急疾患.
第 23 回日本小児救急医学会, 2009, 6,
熊本.

5) 有賀 正: Wiskott-Aldrich 症候群の病
態・診断・治療・トピックス. 北海道
免疫不全研究会, 2009, 7, 札幌.

6) 有賀 正: 教育講演 原発性免疫不全
症に対する遺伝子治療の現状と課題.
第 16 回日本遺伝子診療学会, 2009, 7,
札幌.

7) 上松一永: 自己炎症疾患の病態・診
断・治療について. 第 18 回札幌臨床免
疫アレルギーの集い, 2009, 7, 札幌.

8) 上松一永: 本邦における家族性地中海
熱の特徴. 第 2 回自己炎症性疾患研究
会, 2009, 8, 東京.

9) 上松一永: 自己炎症疾患の診断のポイ
ントと治療. 第 2 回静岡小児膠原病・
自己炎症性疾患研究会, 2009, 9, 静岡.

10) Kanegane H., Zelm M.C.V., Agematsu K.,
Sekiguchi T., Arai T., Oishi T., and
Miyawaki T.: Clinical and immunological
characteristics of CD19 deficiency. 第 71
回日本血液学会, 2009, 10, 京都.

11) Nomura K., Kanegane H., Tamura K.,
Nishida M., Kuramoto T., Sakaki H.,
Yanagisawa R., Wada T., Yachie A., and
Miyawaki T.: Immunological and
viological analysis of EB virus-associated
hemophagocytic lympho- histiocytosis.
第 71 回日本血液学会, 2009, 10, 京都.

12) 岡田 賢, 中村和洋, 小林正夫: 先天
性好中球減少症と血液腫瘍. 第 71 回
日本血液学会, 2009, 10, 京都.

13) 岡田 賢, 津村弥来, 中村和宏, 川口
浩史, 佐藤 貴, 安永晋一郎, 瀧原義

宏, 小林正夫: 重症先天性好中球減少症, 周期性好中球減少症における ELA2 解析. 第 71 回日本血液学会, 2009, 10, 京都.

- 14) 野々山恵章: 教育講演 Wiskott-Aldrich 症候群, 診断と治療の進歩. 第 71 回日本血液学会, 2009, 10, 京都.
- 15) 中畑龍俊: 特別講演 iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 19 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 2009, 10, 京都.
- 16) 上松一永: 自然免疫と自己炎症疾患. 三重中央炎症症候群講演会, 2009, 11, 津.
- 17) 笹原洋二, 渡辺祐子, Looi C.Y., 久間木悟, 土屋 滋, 他: WASP 異常症の多様性とその分子病態の解明に向けて. 第 50 回日本小児血液学会, 2009, 11, 千葉.
- 18) 石村匡崇, 土居岳彦, 高田英俊, 大賀正一, 原 寿郎: ヘルパー依存型アデノ・アデノ随伴ウイルスハイブリッドベクターを用いた相同組換えによる BTK 遺伝子修復研究. 第 39 回日本免疫学会・学術集会, 2009, 12, 大阪.

2) 海外

口頭発表 24 件
原著論文による発表 99 件
それ以外(レビュー等)の発表 8 件

そのうち主なもの
論文発表

- 1) Hara K., Yoshida T., Kajiume T., Ohno N., Kawaguchi H., and Kobayashi M.: Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with vincristine and diagnosis of the hemangioma using three-dimensional imaging. *Pediatr Hematol Oncol.* 26: 375-380, 2009.
- 2) Hara K., Kajiume T., Kondo T., Sera Y., Kawaguchi H., and Kobayashi M.: Respiratory complications after haematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease. *Transfus Med* 19: 105-108, 2009.
- 3) Kajiume T., Ohno N., Sera Y., Kawahara Y., Yuge L., and Kobayashi M.: Reciprocal expression of Bmi1 and Mel-18 is associated with functioning of primitive hematopoietic cells. *Exp Hematol* 37: 857-866, 2009.
- 4) Kanegane H., Nomura K., Abe A., Makino T., Ishizawa S., Shimizu T., Naoe T., and Miyawaki T.: Spontaneous regression of aleukemic cutis harboring a NPM/RARA fusion gene in an infant with cutaneous mastocytosis. *Int J Hematol* 89: 86-90, 2009.
- 5) Kanegane H., Nakano T., Shimono Y., Zhao M., and Miyawaki T.: Pneumocystis jiroveci pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. *Int J Hematol* 89: 716-717, 2009.
- 6) Kato I., Umeda K., Awaya T., Yui Y., Niwa A., Fujino H., Matsubara H., Watanabe KI., Heike T., Adachi N., Endo F., Mizukami T., Nunoi H., Nakahata T., and Adachi S.: Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab. *Pediatr BloodCancer.* 2009 Nov 3.
- 7) Kawachi S., Luong ST., Shigematsu M., Furuya H., Phung TT., Phan PH., Nunoi H., Nguyen LT., and Suzuki K.: Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza

- (H5N1) infection in Vietnamese children. *J Infect Dis.* 200: 510-515, 2009.
- 8) Keerthikumar S., Bhadra S., Kandasamy K., Raju R., Ramachandra YL., Bhattacharyya C., Imai K., Ohara O., Mohan S, and Pandey A.: Prediction of candidate primary immunodeficiency disease genes using a support vector machine learning approach. *DNA Res* 16:345-351, 2009.
 - 9) Keerthikumar S., Raju R., Kandasamy K., Hijikata A., Ramabadrans S., Balakrishnan L., Ahmed M., Rani S., Selvan LD., Somanathan DS., Ray S., Bhattacharjee M., Gollapudi S., Ramachandra YL., Bhadra S., Bhattacharyya C., Imai K., Nonoyama S., Kanegane H, Miyawaki T., Pandey A, Ohara O., and Mohan S.: RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases. *Nucleic Acids Res* 37:D863-867, 2009.
 - 10) Kobayashi S., Haruo N., Sugane K., Ochs HD., and Agematsu K.: Interleukin-21 stimulates B-cell immunoglobulin E synthesis in human beings concomitantly with activation-induced cytidine deaminase expression and differentiation into plasma cells. *Hum Immunol.* 70: 35-40, 2009.
 - 11) Masumoto J., Yamazaki T., Ohta K., and Agematsu K.: Interleukin-1 β suppression in Nod2-defect Blau syndrome. *Arthritis Rheum* 60: 2544-2545, 2009.
 - 12) Matsuo H., Takada T., Ichida K., Nakamura T., Nakayama A., Ikebuchi Y., Ito K., Kusanagi Y., Chiba T., Tadokoro S., Takada Y., Oikawa Y., Inoue H., Suzuki K., Okada R., Nishiyama J., Domoto H., Watanabe S., Fujita M., Morimoto Y., Naito M., Nishio K., Hishida A., Wakai K., Asai Y., Niwa K., Kamakura K., Nonoyama S., Sakurai Y., Hosoya T., Kanai Y., Suzuki H., Hamajima N., and Shinomiya N.: Common defects of ABCG2, a High-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Trans Med* 1:5-11, 2009.
 - 13) Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M., Takada H., Hara T., Tsuchiya S., Agematsu K., Yamada M., Kawamura N., Ariga T., Tsuge I., and Karasuyama H.: Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 206: 1291-301, 2009.
 - 14) Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Perizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochoy G., and Sakaguchi S.: Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 30: 899-911, 2009.
 - 15) Morinishi Y., Imai K., Nakagawa N., Sato H., Horiuchi K., Ohtsuka Y., Kaneda Y., Taga T., Hisakawa H., Miyaji R., Endo M., Oh-Ishi T., Kamachi Y., Akahane K., Kobayashi C., Tsuchida M., Morio T., Sasahara Y., Kumaki S., Ishigaki K., Yoshida M., Urabe T., Kobayashi N., Okimoto Y., Reichenbach J., Hashii Y., Tsuji Y., Kogawa K., Yamaguchi S., Kanegane H., Miyawaki T., Yamada M., Ariga T., and Nonoyama S.: Identification

- of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 155: 829-833, 2009.
- 16) Moritake H., Ikeda T., Manabe A., Kamimura S., and Nunoi H.: Cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia showing hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Pediatr Blood Cancer*. 53:1324-1326, 2009.
- 17) Nagumo H., Abe J., Kano H., Yamazaki K., Yamazaki T., Kobayashi N., Koike K., Sugane K., Saito H., and Agematsu K.: Distinct response in maintenance for human naive and memory B cells via TCL1/Akt and IL-21 receptor pathways. *Cell Immunol* 256:56-63, 2009.
- 18) Nakajima M., Yamada M., Yamaguchi K., Sakiyama Y., Oda A., Nelson DL., Yawaka Y., and Ariga T.: Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Haematol* 87: 223-230, 2009.
- 19) Nakamura K., Miki M., Mizoguchi Y., Karakawa S., Sato T., and Kobayashi M.: Deficiency of regulatory T cells in children with autoimmune neutropenia. *Br J Haematol* 145: 642-647, 2009.
- 20) Ohno N., Kajiume T., Sera Y., Sato T., and Kobayashi M.: Short-term culture of umbilical cord blood-derived CD34 cells enhances engraftment into NOD/SCID mice through increased CXCR4 expression. *Stem Cells Dev* 1221-1226, 2009.
- 21) Okada S., Konishi N., Tsumura M., Shirao K., Yasunaga S., Sakai H., Nishikomori R., Takihara Y., and Kobayashi M.: Cardiac infiltration in early-onset sarcoidosis associated with a novel heterozygous mutation, G481D, in CARD15. *Rheumatology* 48: 706-707, 2009.
- 22) Okafuji I., Nishikomori R., Kanazawa N., Kambe N., Fujisawa A., Yamazaki S., Saito M., Yoshioka T., Kawai T., Sakai H., Tanizaki H., Heike T., Miyachi Y., and Nakahata T.: Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 60: 242-250, 2009.
- 23) Okuya M., Kurosawa H., Kubota T., Endoh K., Ogiwara A., Nonoyama S., Hagiwara S., Sato Y., Matsushita T., Fukushima K., Sugita K., Sato T., and Arisaka O.: Hematopoietic stem cell transplantation for X-linked thrombocytopenia from mild symptomatic carrier. *Bone Marrow Transplant*. 2009 [Epub ahead of print]
- 24) Sakai H., Ito S., Nishikomori R., Takaoka Y., Kawai T., Saito M., Okafuji I., Yasumi T., Heike T., and Nakahata T.: A case of early-onset sarcoidosis with a six-bases deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology in press*.
- 25) Sekiguchi Y., Ichikawa M., Takamoto M., Sugane K., Honjo T., and Agematsu K.: Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are not involved in the severity of chronic non-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Lett* 122: 145-149, 2009.

- 26) Shigemura T., Agematsu K., Yamazaki T., Eriko K., Yasuda G., Nishimura K., and Koike K.: Femoral osteomyelitis due to *Cladophialophora arxii* in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection* 37:469-473, 2009.
- 27) Shiohara M., Shigemura T., Saito S., Tanaka M., Yanagisawa R., Sakashita K., Asada H., Ishii E., Koike K., Chin M., Kobayashi M., and Koike K: *Ela2* mutations and clinical manifestations in familial congenital neutropenia. *Journal of Pediatr Hemat Oncol* 31: 319-324, 2009.
- 28) Takizawa Y., Miyazawa T., Nonoyama S., Goto YI., and Itoh M.: Edaravone inhibits DNA peroxidation and neuronal cell death in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy model rat. *Pediatr Res* 65: 636-641, 2009.
- 29) Tanaka T., Kogawa K., Sasa H., Nonoyama S., Furuya K., and Sato K.: Rapid and simultaneous detection of 6 types of human herpes virus (herpes simplex virus, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 6A/B, and human herpes virus 7) by multiplex PCR assay. *Biomed Res* 30: 279-285, 2009.
- 30) Tsuboi S., Takada H., Hara T., Mochizuki N., Funyu T., Saitoh H., Terayama Y., Yamaya K., Ohyama C., Nonoyama S., and Ochs HD.: FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages. *J Biol Chem* 284:8548-8556, 2009.
- 31) Tsuchiya-Suzuki A., Yazaki M., Nakamura A., Yamazaki K., Agematsu K., Matsuda M., and Ikeda S.: Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 36: 1671-1676, 2009.
- 32) Uchisaka N., Takahashi N., Sato M., Kikuchi A., Mochizuki S., Imai K., Nonoyama S., Ohara O., Watanabe F., Mizutani S., Hanada R., and Morio T.: Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. *J Pediatrics* 155: 435-438, 2009.
- 33) Watanabe Y., Takahashi T., Okajima A., Tsuchiya S., Sugamura K., et al.: The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/ γ c(null)(NOG) mice(hu-HSC NOG mice). *Int Immunol.* 21: 843-858, 2009.
- 34) Hashii Y., Yoshida H., Kuroda S., Kusuki S., Sato E., Tokimasa S., Ohta H., Matsubara Y., Kinoshita S., Nakagawa N., Imai K., Nonoyama S., Oshima K., Ohara O., Ozono K. : Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. *Pediatr Transplant.* [Epub ahead of print]
- 35) Inoue H., Takada H., Kusuda T., Goto T., Ochiai M., Kinjo T., Tuneuchi J., Takahata Y., Takahashi N., Morio T., and Hara T.: Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr.* 2009 in press
- 36) Matsuda K., Sakashita K., Taira C., Tanaka- Yanagisawa M., Yanagisawa R., Shiohara M., Kanegane H., Hasegawa D.,

- Kawasaki K., Endo M., Yajima S., Sasaki S., Kato K., Koike K., Kikuchi A., Ogawa A., Watanabe A., Sotomatsu M., Nonoyama S., and Koike K.: Quantitative assessment of PTPN11 or RAS mutations at the neonatal period and during the clinical course in patients with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* [Epub ahead of print]
- 37) Matsumoto H., Kajiwara S., Ogura Y., Asano T., Horikawa R., and Nonoyama S.: A case of glycogen storage disease type Ib presenting with prolonged neonatal hypoglycaemia and minimal metabolic abnormalities. *Acta Paediatr.* 2009 Oct 19. [Epub ahead of print]
- 38) Miki M., Ono A., Awaya A., Miyagawa S., Onodera R., Kurita E., Hiraoka A., Hidaka F., Mizukami T., Nunoi H., and Kobayashi M.: Successful bone marrow transplantation in chronic granulomatous disease. *Pediatr Int.* (in press)
- 39) Miki M., Ono A., Awaya-Kawamura A., Miyagawa S., Onodera R., Kurita E., Hiraoka A., Hidaka F., Mizukami T., Nunoi H., and Kobayashi M.: Successful bone marrow transplantation in a patient with chronic granulomatous disease complicated by serious infections using nonmyeloablative conditioning. *Pediatr Int* (in press)
- 40) Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J-L., Chapel H., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Hammartröm L., Nonoyama S., Ochs H.D., Puck J., Roifman C., Seger R., and Wedgwood J.: Primary immunodeficiencies: 2009 update, The international union of immunological societies (IUIS) primary immunodeficiencies (PID) expert committee.: IUIS expert committee on primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 in press.
- 学会発表
- 1) Sasahara Y., Ramesh N., Tsuchiya S., and Raif S Geha.: WIP is a chaperone for WASP . 50th American Society of Hematology Annual Meeting, 2008, 12, San Francisco, USA.
- 2) Kawachi S., Nunoi H., and Suzuki K.: Treatment of severe ARDS (including H5N1-FARDS) with IVIg -From the cases of NHP-Hanoi. International Forum on Inflammation-2009, 'IVIg treatment and development of synthetic IgG', 2009, 1, Tokyo.
- 3) Mizukami T., Adachi S., Nakahata T., Kobayashi M., and Nunoi H.: Hematologic stem cell transplantation in chronic granulomatous disease: a retrospective survey in Japan, 1992-2006, CS1-06. 5th Congress of Asian Society of Pediatric Research, 2009, 5, Hongzhou, China.
- 4) Imai K., Nonoyama S., Oshima K., Kanegane H., Miyawaki T., Ohara O., Takemori T., and Hara T.: Primary immunodeficiency database network in Japan; 5th Asian Society for pediatric research, 2009, 5, Hangzhou, China.
- 5) Imai K., Nonoyama S., Oshima K., Kanegane H., Miyawaki T., Ohara O., Takemori T., and Hara T.: Primary immunodeficiency database network in Japan. Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies, 2009, 5, Beijing, China.

- 6) Doi T., Takada H., Kanegane H., Miyawaki T., Tomizawa M., Saito Y., Shultz LD., Hara T., and Ishikawa F.: Creating a model for studying human X-linked agammaglobulinemia (XLA) using NOD/SCID/IL2rynull mice. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 7th Annual Meeting, 2009, 6, Barcelona, Spain.
- 7) Miyawaki T.: Early recognition of primary immunodeficiency disease by flow cytometry. 13th Asian Pacific congress of pediatrics, 2009, 10, Shanghai, China.
- 8) Nakahata T.: Future of regenerative medicine with various stem cell. Morning symposium 3-2 regenerative medicine, The 9th World Congress on Inflammation, 2009, 7, Tokyo
8. 知的財産権の出願・登録状況
- | | |
|-----------|----|
| 1) 特許取得 | なし |
| 2) 実用新案登録 | なし |
| 3) その他 | なし |

IV 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Kanegane H., Nakano T., Shimono Y., Zhao M., and <u>Miyawaki T.</u>	Pneumocystis jiroveci pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia.	Int J Hematol	89	716-717	2009
Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M., Takada H., <u>Hara T.</u> , <u>Tsuchiya S.</u> , <u>Agematsu K.</u> , Yamada M., Kawamura N., <u>Ariga T.</u> , Tsuge I., and Karasuyama H.	Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome.	J Exp Med	206	1291-1301	2009
Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Perizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., <u>Nakahata T.</u> , Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochov G., and Sakaguchi S.	Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor.	Immunity	30:	899-911	2009
Morinishi Y., Imai K., Nakagawa N., Sato H., Horiuchi K., Ohtsuka Y., Kaneda Y., Taga T., Hisakawa H., Miyaji R., Endo M., Oh-Ishi T., <u>Kamachi Y.</u> , Akahane K., Kobayashi C., Tsuchida M., Morio T., Sasahara Y., Kumaki S., Ishigaki K., Yoshida M., Urabe T., Kobayashi N., Okimoto Y., Reichenbach J., Hashii Y., Tsuji Y., Kogawa K., Yamaguchi S., Kanegane H., <u>Miyawaki T.</u> , Yamada M., <u>Ariga T.</u> , and <u>Nonoyama S.</u>	Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards.	J Pediatr	155	829-833	2009
Nakajima M., Yamada M., Yamaguchi K., Sakiyama Y., Oda A., Nelson DL., Yawaka Y., and <u>Ariga T.</u>	Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells.	Eur J Haematol	87	223-230	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Ohno N., Kajiume T., Sera Y., Sato T., and <u>Kobayashi M.</u>	Short-term culture of umbilical cord blood-derived CD34 cells enhances engraftment into NOD/SCID mice through increased CXCR4 expression.	Stem Cells Dev	18	1221-1226	2009
Tsuboi S., Takada H., <u>Hara T.</u> , Mochizuki N., Funiy T., Saitoh H., Terayama Y., Yamaya K., Ohyama C., <u>Nonoyama S.</u> , and Ochs HD.	FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages.	J Biol Chem	284	8548-8556	2009
Notarangelo L.D, Fischer A., Geha R.S., Casanova J-L., Chapel H., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Hammartröm L., <u>Nonoyama S.</u> , Ochs H.D., Puck J., Roifman C., Seger R., and Wedgwood J.	Primary immunodeficiencies: 2009 update, The international union of immunological societies (IUIS) primary immunodeficiencies (PID) expert committee.: IUIS expert committee on primary immunodeficiencies.	J Allergy Clin Immunol	124	1161-1178	2009
Hashii Y., Yoshida H., Kuroda S., Kusuki S., Sato E., Tokimasa S., Ohta H., Matsubara Y., Kinoshita S., Nakagawa N., Imai K., <u>Nonoyama S.</u> , Oshima K., Ohara O., and Ozono K.	Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency.	Pediatr Transplant	Epub ahead of print		2009