

にガンマグロブリン製剤の投与を受けていた。20歳時、気管支拡張症、慢性副鼻腔炎の合併を指摘された。29歳時に左肺化膿症を併発し、左肺下葉切除術施行された。平成19年(34歳時)11月に、右膝関節炎が出現し、関節穿刺、滑膜生検を施行されるも菌同定されず。朝のこわばりとともに、右手関節、右第V指MP関節、右第II指MP及びPIP関節、両側膝関節炎が出現し、関節液及び血液培養検査、PCR検査行うも、いずれも陰性であった。ABPC/SBT、CFPM無効。Mycoplasma/Ureaplasmaによる関節炎を疑い、長期間、マクロライド系、テトラサイクリン系抗生物質を投与するも効果なし。右肘関節伸側に皮下結節出現。平成20年3月膝MRI検査にて、両側半月板の損傷、滑膜肥厚(12月には、骨髄浮腫の所見も加わり、平成21年2月の検査では骨びらん出現)。HLA-B27、HLA-DR4、RF、抗CCP抗体陰性。CRP、MMP3、血清アミロイドAは、それぞれ1.19~13.4 mg/dl、119~402 ng/ml、305~1056 mg/lと上昇。血清IgG値は、補充にて、466 mg/dl以上を維持した。1987年のACRの関節リウマチ診断基準にて、朝のこわばり、3カ所以上の関節腫脹、手指PIPまたはMCPまたは手関節の関節腫脹、対称性関節腫脹、皮下結節が認められ、また画像上、骨びらんと伴い、関節リウマチと診断した。平成20年7月より、prednisolone 20mg/日を開始、引き続き、様々なDMARDsや免疫抑制剤(salazosulfapyridine、bucillamine、mizoribine、methotrexate、tacrolimus)を試みるも、効果は

不十分であった。患者は、その後、原因不明の高アンモニア血症を合併し、肝移植待機中に死亡された。なお、現在のところ、兄弟からは関節炎の発症はない。

C. 研究結果

先天性免疫不全症に、関節炎を合併する場合、化膿性関節炎、無菌性関節炎、反応性関節炎、また関節リウマチや若年性特発性関節炎など鑑別が必要となる。分類不能型免疫不全症においては、21-50%の頻度で自己免疫疾患の合併が報告されており、関節リウマチも稀ではない。248症例の分類不能型免疫不全症において、5例の関節リウマチと4例の多関節型若年性特発性関節炎の合併症例が報告されている(Clin Immunol 1999)。一方、伴性無ガンマグロブリン血症に伴う関節リウマチの報告は少なく、文献検索にては、Verbruggenらが報告した1例(Ann Rheum Dis 2005)のみであった。実際関節リウマチの発症病態には、B細胞の関与があり、抗CD20抗体(rituximabやocrelizumab)が(多くの症例で)有効であることが明らかとなっている。しかし、本症例のようなB細胞が障害されている免疫不全症においても、関節リウマチ(様)症状が惹起されることは、同じ臨床症状を呈しても、関節リウマチの発症機序においてheterogeneityが存在することを示唆する。現在まで、分類不能型免疫不全症の原因となる4つの遺伝子(ICOS、TACI、BAFF-R、CD19)が同定されているが、どの遺伝子異常がどのような自己免疫疾患や

悪性腫瘍を合併するのか、また免疫学的、分子生物学的検討から、発症機序に関して明らかにする必要がある。

D. 結論

伴性無ガンマグロブリン血症に合併する関節リウマチの症例を経験した。B 細胞が欠損し、抗体の産生が著しく障害されていても関節リウマチは発症する。

F. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogata A., F. Terabe, K. Nakanishi, M. Kawai, Y. Kuwahara, T. Hirano, J. Arimitsu, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, **T. Tanaka**, I. Kawase. Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. **76**:105-107.2009.
2. Kawai M., T. Hirano, J. Arimitsu, S. Higa, Y. Kuwahara, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, M. Koyanagi, T. Kai, R. Shimizu, M. Moriwaki, Y. Suzuki, S. Ogino, I. Kawase, **T. Tanaka**. Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol*. **149**:359-368.2009.
3. Kawai M., K. Hagihara, T. Hirano, Y. Shima, Y. Kuwahara, J. Arimitsu, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawase, T. Kishimoto, **T. Tanaka**. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatol*. **48**:318-319.2009.
4. Nishida S., K. Hagihara, Y. Shima, M. Kawai, Y. Kuwahara, J. Arimitsu, T. Hirano, M. Narazaki, A. Ogata, K. Yoshizaki, I. Kawase, T. Kishimoto, **T. Tanaka**. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis*. **68**:1235-1236.2009.
5. Hirano T., M. Kawai, J. Arimitsu, M. Ogawa, Y. Kuwahara, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, M. Koyanagi, T. Kai, R. Shimizu, M. Moriwaki, Y. Suzuki, S. Ogino, I. Kawase, **T. Tanaka**. Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isoquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int*. **58**(3):373-382.2009.
6. Terabe F., M. Kitano, M. Kawai, Y. Kuwahara, T. Hirano, J. Arimitsu, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, **T. Tanaka**, I. Kawase, H. Sano, A. Ogata. Imatinib mesylate inhibited rat adjuvant arthritis and PDGF-dependent growth of synovial fibroblast via interference with the Akt signaling pathway. *Mod Rheumatol* 2009, Epub ahead of print.
7. **Tanaka T.**, Y. Kuwahara, Y. Shima, T. Hirano, M. Kawai, M. Ogawa, J. Arimitsu, K. Hagihara, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawase, T. Kishimoto. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Res)*

- 61:1762-1764.2009.
8. Kudo-Tanaka E., S. Nakatsuka, T. Hirano, M. Kawai, Y. Katada, M. Matsushita, S. Ohshima, M. Ishii, K. Miyatake, **T. Tanaka**, Y. Saeki. A case of Mikulicz's disease with Th2-biased cytokine profile: possible feature discriminable from sjogren's disease. *Mod Rheumatol* 2009, Epub ahead of print
 9. Ogata A., M. Mori, S. Hashimoto, Y. Yano, T. Fujikawa, M. Kawai, Y. Kuwahara, T. Hirano, J. Arimitsu, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, S. Yokota, T. Kishimoto, I. Kawase. **T. Tanaka**. Minimal influence of tocilizumab on IFN-g synthesis by tuberculosis antigens. *Mod Rheumatol* 2009, Epub ahead of print
 10. **Tanaka T.**, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawase, T. Kishimoto. Treatment of a patient with remitting seronegative, symmetrical synovitis with pitting oedema with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Rheumatol* 2009, Epub ahead of print
 11. Hagihara K., I. Kawase, T. Kishimoto, **T. Tanaka**. A humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, ameliorates clinical symptoms in a patient with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* In press
 12. **Tanaka T.**, I. Kawase, T. Kishimoto. Reply to interleukin-6 as a target in spondyloarthritis. *Arthritis Care & Res* In press
 13. **Tanaka T.**, T. Hirano, M. Kawai, J. Arimitsu, K. Hagihara, M. Ogawa, Y. Kuwahara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawase. Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation. *Basophil Granulocytes* edited by Paul K. Vellis (In: *Cell Biology Research Horizons*). *Nova Science Publishers, Inc.* 2009 in press.
2. 学会発表
 1. 平野亨、河合麻理、有光潤介、桑原裕祐、萩原圭祐、榑崎雅司、嶋良仁、緒方篤、田中敏郎: ベーチェット病に対するインフリキシマブ投与継続の効果、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 217、2009 年
 2. 濱野芳王、田中敏郎、末村正樹、藤原弘士: 顕微鏡的多発血管炎の経過中に、肥厚性硬膜炎を発症した一例、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 324、2009 年
 3. 嶋良仁、桑原裕祐、平野亨、河合麻理、有光潤介、萩原圭祐、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎: All-trans retinoic acid (ATRA) による強皮症治療の試みと vesmeter による評価、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 383、2009 年
 4. 緒方篤、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、萩原圭祐、嶋良仁、榑崎雅司、田中敏郎、川瀬一郎: クオンテイフェロン (QFT) 検査に対する生物製剤の影響、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 432、2009 年
 5. 萩原圭祐、嶋良仁、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、有光潤介、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、川瀬一郎: トシリズマブにより速やかに腸管アミロイド沈着が改善した TNF 阻害治療不応性 AA アミロイドーシスの一例、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 434、2009 年
 6. 河合麻理、萩原圭祐、嶋良仁、桑原裕祐、平野亨、有光潤介、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、川瀬一郎: トシリズマブにより寛解に導けた治療抵抗性の再発性多

- 発軟骨炎の2症例、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 435、2009 年
7. 萩原圭祐、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、有光潤介、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、川瀬一郎：免疫学的網羅解析によるトシリズマブの薬効解析、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 438、2009 年
 8. 萩原圭祐、有光潤介、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、嶋良仁、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、川瀬一郎：インフリキシマブ不応となった関節リウマチ患者に半夏瀉心湯合六君子湯が奏効した一例、日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 53 回、page 456、2009 年
 9. Tanaka T, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, Ogawa M, Hagihara K, Narazaki M, Shima Y, Ogata A, Kawase I, Kishimoto T. Successful treatment of immunological diseases including AA amyloidosis, relapsing ptychondritis and Reiter's syndrome with an anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. 4th Asian Congress on Autoimmunity. Sep11-13, 2009. Singapore.
 10. 田中敏郎、桑原裕祐、嶋良仁、平野亨、河合麻理、石井泰子、萩原圭祐、榑崎雅司、緒方篤、川瀬一郎、岸本忠三：ヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブが有効であった反応性関節炎の1症例、日本臨床免疫学会会誌 32、page 418、2009 年
 11. 緒方篤、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、萩原圭祐、森島淳仁、嶋良仁、榑崎雅司、田中敏郎 結核抗原特異的 IFN γ 産生に対する生物製剤の影響 日本臨床免疫学会会誌 32 page 430,2009
 12. 河合麻理、平野亨、小川真佐子、森島淳仁、桑原裕祐、石井泰子、有光潤介、萩原圭祐、榑崎雅司、嶋良仁、緒方篤、川瀬一郎、田中敏郎：酵素処理イソケルシトリンのスギ花粉症に対する有効性の検討、日本臨床免疫学会会誌 32、page 436、2009 年
 13. 森島淳仁、嶋良仁、河合麻理、桑原裕祐、平野亨、石井泰子、萩原圭祐、榑崎雅司、緒方篤、田中敏郎、川瀬一郎：伴性劣性無 g-グロブリン血症に関節リウマチを合併した一例、日本臨床免疫学会会誌 32、page 446、2009 年

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

成人型分類不能型免疫不全症の実態把握、亜群特定に基づく診断基準策定及び病態解明に関する研究

研究分担者 小原 収 かずさ DNA 研究所ヒト遺伝子研究部 部長

研究要旨:

分類不能型免疫不全症の確定診断を可能とするために、その疾患発症原因となる可能性のある遺伝子解析とその網羅的な取り組みに向けた技術基盤整備を行った。今年度は、14例の分類不能型免疫不全症疑い検体に対して現在疾患原因として知られている 5 遺伝子の構造解析を行ったが、それらの遺伝子にはいずれも疾患原因と想定されるような変異は見いだせなかった。これは分類不能型免疫不全症が多様な病態をもつ事実を考え合わせると、原因遺伝子変異特定のためには病態の正しい亜分類法の確立と協調的に遺伝子解析が行われなければならない事を示唆する。同時に、こうした未知疾患原因遺伝子解析の網羅的探索のために、目的遺伝子領域をゲノム DNA から濃縮し、それを次世代シーケンサーで解析するための基盤技術の評価を行った。

A. 研究目的

分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency;以下 CVID と略)は頻度高く見られる一つであるが、その実態、病態、合併疾患の成立機序は未解明のままの部分が多い。そうした成人型の CVID の疾患概念の整理・疾患本態の解明を目指す本研究において、確定診断のための CVID 責任遺伝子の同定を最終的な目的として、本年度は系統的な疾患原因遺伝子探索システムを構築することを目的とした。

B. 研究方法

1. CVID の疑いのある患者検体について、既知の CVID 責任遺伝子の構造解析を行なう。BAFFR (TNFRSF13C), CD19, ICOS, SH2DIA, TACI (TNFRSF13B)を既

知遺伝子として解析対象とした。これらの遺伝子のタンパク質コードエクソン領域をその両端に存在する原因不明の免疫不全症のイントロン領域 (20 塩基以上) を酵素的増幅法 (PCR 法) で増幅するためのプライマー合成、ゲノム DNA からの増幅反応、増幅産物の DNA 塩基配列解析、得られた配列のデータベース中のリファレンス配列との比較を行った。この塩基配列比較については、我々が開発した Mutation@A Glance (<http://rapid.rcai.riken.jp/mutation/>)を活用した。

2. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析のための予備検討を進める。まず、どのような遺伝子が候補になりうるかの生物情報学的解析を行い、その遺伝子

リストを臨床・基礎免疫研究者に提示し、更なるフィルタリング作業を行った。同時に、目的エクソン領域を全ゲノムから濃縮してくる利用可能な方法の評価を行った。

(倫理面への配慮)

臨床検体は共同研究者の施設で採取・調製され、匿名化された状態でのみ受け入れ、受け入れ時にそれぞれの施設で同意書へのサインが行われていることを確認した。今回の研究ではゲノム DNA の構造解析を含むため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成13年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従い、(財)かずさ DNA 研究所での倫理審査委員会による承認を得て行った。

C. 研究結果

本年度は、14例の CVID 疑い検体に対して、BAFFR (TNFRSF13C), CD19, ICOS, SH2DIA, TACI (TNFRSF13B)の遺伝子構造解析を行った。その結果、アミノ酸変化を伴う既知の一塩基多型は検出されたものの、タンパク質機能に大きな影響を与えることが示唆されるような変異は見出されなかった。

さらに、免疫不全症の責任遺伝子となりうる1700の候補を新たに開発した生物情報学的手法で抽出し、そのリストを研究班内に配布し、CVID 責任遺伝子となりうる候補についての検討を行った。これらの多数の候補遺伝子について、迅速に遺伝子構造解析が実施できるように、目的ゲノム領域のみを濃縮してくる方法を検討し、市販されている DNA マイクロアレイを用いた方

法 (Roche, NimbleGen シーケンスキャプチャー法) で非常に高い効率で目的ゲノム領域の濃縮が達成できることを確認した。これにより、大規模シーケンスによって実際の CVID の亜分類を実行するための技術的な基盤が確立できた。

D. 考察

1) 達成度について

初年度に予定していた研究課題はほぼ達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

次世代シーケンサーによる疾患責任遺伝子探索は正に国際的な競争が激化している時期であり、その進展に大きく貢献するための技術基盤を構築できた。

3) 今後の展望について

次年度以降、CVID の全国調査結果、CVID 免疫担当細胞解析結果、CVID 合併病態解析結果

の情報を組み合わせることにより、責任遺伝子同定への大きな進展が見込まれる。

4) 研究内容の効率性について

異分野間が CVID をキーワードに連携するプロジェクトであり、効率的に研究は展開されている。本年度の各種データ蓄積の成果を受けて、更に研究が加速されることが期待できる。

E. 結論

初年度の CVID 責任遺伝子探索の準備は順調に進捗した。しかしながら、CVID の病態の多様性のために、現在既知の遺伝子だけでそれらの病態多様性が説明できるとは考えられず、実際、今年度の検体では既知

遺伝群に疾患関連性の変異は見いだせなかった。次年度以降での各種情報の統合化によって CVID 亜分類を可能とする新たな方法論の確立が達成されれば、それによって初めて実際の診断に寄与できる CVID 責任遺伝子候補の絞り込みとその同定が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表.

1. 今井耕輔、Sujatha Mohan、小原 收：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(5), 533-540 (2009)
2. 大嶋宏一、小原 收：免疫不全症遺伝子解析法の実際 臨床検査 53(5), 547-552 (2009)
3. Keerthikumar S, Bhadra S, Kandasamy K, Raju R, Ramachandra YL, Bhattacharyya C, Imai K, **Ohara O**, Mohan S, Pandey A. Prediction of candidate primary immunodeficiency disease genes using a support vector machine learning approach. *DNA Res.* 16(6):345-51.2009.
4. Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, **Ohara O**, Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, Morio T. Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. *J Pediatr.* 155(3):435-8.2009.

5. 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.* 2009 Jul 31. [Epub ahead of print]

6. **Ohara O**. From transcriptome analysis to immunogenomics: current status and future direction. *FEBS Lett.* 583(11):1662-7.2009.

2. 学会発表

1. 土方敦司、大嶋宏一、今井耕輔、野々山恵章、金兼弘和、宮脇利男、小原 收：原発性免疫不全症研究における問題解決のための情報科学的アプローチ、第3回日本免疫不全症研究会、2010年1月30日、東京
2. 森尾友宏、今井耕輔、小原 收、金兼弘和、竹森利忠、田中敏郎、松本 功、原 寿郎：分類不能型免疫不全症の全国調査と亜群同定、第3回日本免疫不全症研究会、2010年1月30日、東京
3. Hijikata A, Raju R, Keerthikumar S, Ramabadran S, Balakrishnan L, Pandey A, Mohan S, Ohara O.: Mutation@A Glance: A New Bioinformatics Tool for Mutation Analysis in Primary Immunodeficiency Diseases. Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies, Beijing / China, 2009年5月
4. Keerthikumar S, Ramabadran S, Raju R, Balakrishnan L, Hijikata A, Pandey A,

Ohara O, Mohan S.: RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases An Integrated Informational Platform. Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies、Beijing / China、2009年5月

5. Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Takemori T, Hara T.: Primary Immunodeficiency Database Network in Japan. Keystone Symposia Human Immunology and Immunodeficiencies、Beijing / China、2009年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

成人型分類不能型免疫不全症の実態把握、亜群特定に基づく診断基準策定及び
病態解明に関する研究

研究分担者 竹森利忠 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫記憶研究グループ グループディレクター

研究要旨:

不均一な疾患である CVID の亜群特定を試み、正確な診断基準の開発、および発症機序の理解を目指し、新たな FACS 解析法を整備し、健常人、患者検体での B 細胞亜群の構築を解析した。その結果、多くの症例で記憶 B 細胞、抗体産生前駆細胞が共に減少することが示唆された。また一部の症例で T3B 細胞分画な著明な増加が併発されていた。

A. 研究目的

成人型分類不能型免疫不全症の特徴を呈する免疫細胞動態と発現遺伝子を明確にし、現在不均一な疾患である CVID の発症機序を明らかにする。

B. 研究方法

成人型分類不能型免疫不全症患者および健常人末梢血よりパーコールにより濃縮して得た白血球の B 細胞分画を多重染色による FACS 解析を用いて明らかにした。特に B 成熟に対応して獲得される ATP-binding Cassette transporter の機能を Mitotracker (MT) 染色により識別して 記憶 B 細胞および transitionalB 細胞分画の正確な同定を行った。

C. 研究結果

FACS 解析の結果、従来報告されている様

に CVID 患者において MT 染色陽性である CD27 陽性 CD38 陰性の記憶 B 細胞、CD27 陽性 CD38 陰性の plasma blast が、例外を除き、健常人と比較して著明に減少する事を確認した。これら両亜群の頻度の低下は連関し、現在解析数は少ないもののいずれか一方の減少のみを示す症例は認められていない。一方興味有る事に MT 染色陽性 transitionalB 細胞分画の T3 の頻度少数の患者検体で著明に上昇していた。

D. 考察

B 細胞、T 細胞免疫反応は抗原以外にサイトカイン、ケモカイン等の複数の刺激が関与し多段階の step に対応した相互の反応で両者の細胞の最終的な成熟が達成される。CVID 患者において末梢血の記憶 B 細胞および plasma blast が同時に減少する例が多い事は、この疾患の免疫不全が B 細胞の免疫

反応の異常とともに、T細胞の機能、さらには免疫細胞の homing 等のより広範な step での異常を考慮する必要がある。マウスの解析では transitionalB 細胞分画の T3 は自己反応性の結果死に行く細胞であるとの data もあり、一部の COVID 患者におけるこの分画の頻度の上昇は、自己免疫寛容における何らかの異常を示唆するのかもしれない。今後さらに正確な診断基準の開発のために、T細胞を含めた亜群の解析と、記憶 B 細胞の機能解析を追加する。

一方、これまで COVID 患者における亜群の分別は細胞表面マーカーに依存し情報の取得に限界がある。この問題の解決のために、各免疫細胞分画を特徴づける発現遺伝子を同定し、健常人、患者検体間の比較による COVID での亜群形成異常の多様性を検証すべく準備を進めている。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特願

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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表

著書

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--|--|--|---|-------------------------|----------------|----------|---------------|
| 松本功 | 免疫グロブリン・補体・免疫複合体 | | リウマチ・膠原病内科 クリニカルスタンダード | | | 2009 | in press |
| 松本功 | 関節炎における自己抗体の病因的意義 | | 最新医学 | | | in press | |
| 松本功 | 生物学的製剤の開始を考慮するときの留意事項 | | 日本内科学会雑誌 | | | 2009 | 98:2518-2523, |
| 松本功 | 新規関節リウマチ治療薬開発における動物モデルの有用性 | | リウマチ科 | | | 2009 | 42:574-581, |
| 松本功 | 抗GPI抗体は関節リウマチの病態に関与しているか？ | | 分子リウマチ治療 | | | 2009 | 2(3):105-109, |
| 松本功、岩波慶一 | GPI誘導性関節炎におけるIL-6/IL-17の役割 | | Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology | | | 2009 | 3:82-86, |
| 井上明日香、松本功、岩波慶一、田中陽子、住田孝之 | TNF α 依存性関節炎モデル（GPI誘導性関節炎）におけるTNF α -induced adipose related protein (TIARP) | | 日本臨床免疫学会雑誌 | | | 2009 | 32:15-19, |
| 松本功、岩波慶一 | 自己免疫性関節炎におけるIL-6/IL-17の役割 | | リウマチ科 | | | 2009 | 41:96-103, |
| Tanaka T., T. Hirano, M. Kawai, J. Arimitsu, K. Hagihara, M. Ogawa, Y. Kuwahara, Y. Shima, M. Narazaki, A. Ogata, I. Kawas | Flavonoids, natural inhibitors of basophil activation. | Basophil Granulocytes edited by Paul K. Vellis | Cell Biology Research Horizons | Nova Science Publishers | New York (USA) | 2010 | In press |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-----------------------|-------|---------------------|--------------|
| Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, <u>Morio T</u> , Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD. | X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. | Blood. | | Epub ahead of print | 2010 Feb 19. |
| Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, hisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, <u>Morio T</u> , Mizutani S. | Autopsic study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD). | Acta Neuroathologica. | | In press | 2010. |
| Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, <u>Morio T</u> , Kosaki K, Hara T. | Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. | Eur J Pediatr. | | Epub ahead of print | 2010 Jan 6. |
| Nanki T, Takada K, Komano Y, <u>Morio T</u> , Kanegane H, Nakajima A, Lipsky PE, Miyasaka N. | Chemokine receptor expression and functional effects of chemokines on B cells: implication in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. | Arthritis Res Ther. | 11(5) | R149. | 2009 Oct 5; |
| Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Miyata K, Mochizuki M. | A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. | Br J Ophthalmol. | | Epub ahead of print | 2009 Sep 3 |
| Hasegawa D, Kaji M, Takeda H, Kawasaki K, Takahashi H, Ochiai H, <u>Morio T</u> , Omori Y, Yokozaki H, Kosaka Y. | Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. | Pediatr Int. | 51 | 846-8, | 2009 |
| Miyagawa Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K-I, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri YU, Okita H, <u>Morio T</u> , Shimizu N, Fujimoto J, Fujiwara S. | <i>Ex vivo</i> expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit a distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin. | Immunology | 128 | 405-419, | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-----------------------------|-----|------------|------|
| 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, <u>Morio T</u> , 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, Nonoyama S. | Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. | J. Pediatr. | 155 | 829-833, | 2009 |
| <u>Morio T</u> , Takahashi N, Watanabe F, Honda F, Sato M, Takagi M, Imadome KI, Miyawaki T, Delia D, Nakamura K, Gatti RA, Mizutani S. | Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan. | Int. J. Hematol. | 90 | 455-462, | 2009 |
| Isoda T, Ford A, Tomizawa D, van Delft F, De Castro DG, Mitsuiki N, Score J, Taki T, Takagi M, <u>Morio T</u> , Saji H, Greaves M, Mizutani S. | Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. | Proc. Natl. Acad. Sci. USA. | 106 | 17882-5. | 2009 |
| Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, <u>Morio T</u> . | Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. | J. Pediatr. | 155 | 435-438, | 2009 |
| Futagami Y, Sugita S, Fujimaki T, Yokoyama T, <u>Morio T</u> , Mochizuki M. | Bilateral anterior granulomatous keratouveitis with sunset glow fundus in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. | Ocul Immunol Inflamm. | 17 | 88-90, | 2009 |
| Yoshida H, Kusuki S, Hashii Y, Ohta H, <u>Morio T</u> , Ozono K.: | <i>Ex vivo</i> -expanded donor CD4 T lymphocyte infusion against relapsing neuroblastoma: A transient Graft-versus-Tumor effect. | Pediatr Blood Cancer | 52 | 895-897 | 2009 |
| Takahashi N, Matsukoto K, Saito H, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Azuma M, Lee S-K, Mizutani S, <u>Morio T</u> . | Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T-cell populations in ICOS deficient patients. | Immunol. | 182 | 5515-5527, | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------|---------------------|--------|-------|
| 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, Nonoyama S. I | dentification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal guthrie cards. | J Pediatr. | 155(6) | 829-33 | 2009 |
| 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. | | | | 2009. |
| Keerthikumar S, Raju R, Kandasamy K, Hijikata A, Ramabadran 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, Mohan S. | RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases. | Nucleic Acids Res. | 37(Database issue). | D863-7 | 2009 |
| Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, Morio T. | Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. | J Pediatr. | 155(3) | 435-8. | 2009 |
| Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, Morio T, Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD. | X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. | Blood. | | | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------------|----------|---------|------|
| 森西洋一、今井耕輔 | 【免疫不全症候群と遺伝子異常】 免疫不全症の臨床検査 TREC _s 測定による重症複合免疫不全症のマスキング. | 臨床検査 | 53(5) | 553-9. | 2009 |
| 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(1) | 43-6. | 2009 |
| 富澤大輔、今井耕輔. | 【免疫不全症候群と遺伝子異常】 各疾患の遺伝子異常, 診断と治療 伴性高IgM症候群(CD40 ligand 欠損症) | 臨床検査 | 53(5) | 575-9. | 2009 |
| 今井耕輔、スジャータ・モハン、小原 収. | 【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(5) | 533-40. | 2009 |
| 今井耕輔. | わが国の小児科医・研究者によって新たに提唱・発見された疾患、疾患概念、原因の究明された疾患 高IgM症候群(Uracil DNA glycosylase異常による). | 小児内科. | 41(6) | 942-9. | 2009 |
| Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N. | Replication of association between <i>FAM167A</i> (<i>C8orf13</i>)- <i>BLK</i> region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. | Ann Rheum Dis. | In press | | |
| Inoue A, <u>Matsumoto I</u> , Tanaka Y, Iwanami K, Kanamori A, Ochiai N, Goto D, Ito S, Sumida T. | Tumor necrosis factor alpha-induced adipose-related protein expression in experimental arthritis and in rheumatoid arthritis. | Arthritis Res Ther. | 11 | R118 | 2009 |
| Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T. | Laser Microdissection-based Analysis of Cytokine Balance in the Kidneys of Patients with Lupus Nephritis. | Clin. Exp. Immunol. | In press | | |
| Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Hayashi T, <u>Matsumoto I</u> , Ito S, Sumida T. | Low levels of soluble CD1d protein alters NKT cell function in patients with rheumatoid arthritis. | Int. J. Mol. Med. | 24 | 481-486 | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|--------------------|-----|------------|------|
| Kawaguchi Y, Nakamura Y, <u>Matsumoto I</u> , Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, Sumida T, Hara M. | Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility | Ann Rheum Dis. | 68 | 710-714 | 2009 |
| Tsutsumi A, Kobayashi T, Ito S, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Yoshie H, Sumida T. | Mannose binding lectin gene polymorphisms and the severity of chronic periodontitis. | Jap.J.Clin.Immunol | 32 | 48-52, | 2009 |
| Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Sumida T. | Efficacy of mizoribine pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis who show reduced or insufficient response to infliximab. | Mod Rheumatol | 19 | 229-234 | 2009 |
| Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M, Hayashi T, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Sumida T. | A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score-Evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. | Mod Rheumatol | 19 | 358-365 | 2009 |
| Kondo Y, Ito S, Ohi Y, Satou H, Hiraoka T, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Sumida T. | A case of atypical Cogan's Syndrome with aortitis. | Intern. Med | 48 | 1093-1097, | 2009 |
| Wakamatsu E, <u>Matsumoto I</u> , Yoshiga Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, Sumida T. | Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. | Mod Rheumatol | 19 | 366-371 | 2009 |
| Tanaka-Watanabe Y, <u>Matsumoto I</u> , Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. | B cell play crucial role as antigen presenting cells and collaboration with inflammatory cytokines in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. | Clin Exp Immunol. | 155 | 285-294 | 2009 |
| Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, <u>Matsumoto I</u> , Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N. | Replication of the Association between C8orf13-BLK Region and Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. | Arthritis Rheum. | 60 | 553-558 | 2009 |
| Ogata A., F. Terabe, K. Nakanishi, M. Kawai, Y. Kuwahara, T. Hirano, J. Arimitsu, K. Hagihara, Y. Shima, M. Narazaki, <u>T. Tanaka</u> , I. Kawase. | Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. | Joint Bone Spine | 76 | 105-107 | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|-------|---------------------|------|
| Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Higa S, Kuwahara Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Koyanagi M, Kai T, Shimizu R, Moriwaki M, Suzuki Y, Ogino S, Kawase I, <u>Tanaka T.</u> | Effect of enzymatically modified isoquercitrin, a flavonoid, on symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. | Int Arch Allergy Immunol | 149 | 359-368 | 2009 |
| Kawai M, Hagihara K, Hirano T, Shima Y, Kuwahara Y, Arimitsu J, Narazaki M, Ogata A, Kawase I, Kishimoto T, <u>Tanaka T.</u> | Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody in two patients with refractory relapsing polychondritis. | Rheumatol | 48 | 318-319 | 2009 |
| Nishida S, Hagihara K, Shima Y, Kawai M, Kuwahara Y, Arimitsu J, Hirano T, Narazaki M, Ogata A, Yoshizaki K, Kawase I, Kishimoto T, <u>Tanaka T.</u> | Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. | Ann Rheum Dis | 68 | 1235-1236 | 2009 |
| Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, Ogawa M, Kuwahara Y, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Koyanagi M, Kai T, Shimizu R, Moriwaki M, Suzuki Y, Ogino S, Kawase I, <u>Tanaka T.</u> | Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isoquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis. | Allergol Int | 58 | 373-382 | 2009 |
| Terabe F, Kitano M, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, Arimitsu J, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, <u>Tanaka T.</u> , Kawase I, Sano H, Ogata A. | Imatinib mesylate inhibited rat adjuvant arthritis and PDGF-dependent growth of synovial fibroblast via interference with the Akt signaling pathway. | Mod Rheumatol | 19(5) | 522-9. | 2009 |
| <u>Tanaka T.</u> , Kuwahara Y, Shima Y, Hirano T, Kawai M, Ogawa M, Arimitsu J, Hagihara K, Narazaki M, Ogata A, Kawase I, Kishimoto T. | Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. | Arthritis Rheum (Arthritis Care & Res) | 61 | 1762-1764 | 2009 |
| Kudo-Tanaka E, Nakatsuka S, Hirano T, Kawai M, Katada Y, Matsushita M, Ohshima S, Ishii M, Miyatake K, <u>Tanaka T.</u> , Saeki Y. | A case of Mikulicz's disease with Th2-biased cytokine profile: possible feature discriminable from sjogren's disease. | Mod Rheumatol | | Epub ahead of print | 2009 |
| Ogata A, Mori M, Hashimoto S, Yano Y, Fujikawa T, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, Arimitsu J, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Yokota S, Kishimoto T, Kawase I, <u>Tanaka T.</u> | Minimal influence of tocilizumab on IFN-g synthesis by tuberculosis antigens. | Mod Rheumatol | | Epub ahead of print | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|----------------------|---------------------|-----------|------|
| <u>Tanaka T</u> , Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, Ogata A, Kawase I, Kishimoto T. | Treatment of a patient with remitting seronegative, symmetrical synovitis with pitting oedema with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. | Rheumatol | Epub ahead of print | | 2009 |
| Hagihara K, Kawase I., Kishimoto T, <u>Tanaka T</u> . | A humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, ameliorates clinical symptoms in a patient with polymyalgia rheumatica. | J Rheumatol | In press | | |
| <u>Tanaka T</u> , Kawase I, Kishimoto T. | Reply to interleukin-6 as a target in spondyloarthritis. | Arthritis Care & Res | In press | | |
| 今井 耕輔、Sujatha Mohan、小原 収 | 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(5) | 533-540 | 2009 |
| 大嶋 宏一、小原 収. | 免疫不全症遺伝子解析法の実際 | 臨床検査 | 53(5) | 547-552 | 2009 |
| Keerthikumar S, Bhadra S, Kandasamy K, Raju R, Ramachandra YL, Bhattacharyya C, Imai K, <u>Ohara O</u> , Mohan S, Pandey A. | Prediction of candidate primary immunodeficiency disease genes using a support vector machine learning approach. | DNA Res. | 16 (6) | 345-351 | 2009 |
| Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, <u>Ohara O</u> , Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, Morio T. | Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. | J Pediatr. | 155(3) | 435-438 | 2009 |
| 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, <u>Ohara O</u> , Ozono K. | Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. | Pediatr Transplant. | In press | | 2009 |
| <u>Ohara O</u> . | From transcriptome analysis to immunogenomics: current status and future direction. | FEBS Lett. | 583(11) | 1662-1667 | 2009 |

成人型分類不能型免疫不全症の実態把握、亜群特定に
基づく診断基準策定及び病態解明に関する研究

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森尾 友宏
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野

発行 平成22年3月

印刷 富沢印刷株式会社