

201024142A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と

治療ガイドラインの作成

平成22年度総括・分担研究報告書

平成23年（2011年）3月

研究代表者

小野寺雅史

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と
治療ガイドラインの作成

平成22年度総括・分担研究報告書

平成23年（2011年）3月

研究代表者

小野 寺 雅 史

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金

難病疾患克服研究事業

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成に関する研究

目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告	研究代表者 小野寺雅史	... 5
III. 分担・協力研究報告		
1. 難治性消化管肉芽腫症を合併した慢性肉芽腫症に対する骨髄移植	小林 正夫	... 9
2. 慢性肉芽腫症における肉芽腫形成と γ インターフェロン投与の関連に関する研究	有賀 正	... 17
3. 外胚葉異形成免疫不全症と慢性肉芽腫症に合併した炎症性腸疾患の比較検討	布井 博幸	... 20
4. 小児腸管 Behcet 病に関する研究	鍵本 聖一	... 25
5. NEMO 異常症についてのアンケート調査研究	瀧本 哲也	... 27
6. NEMO 異常症等難治性炎症性腸疾患の実態調査に向けた研究	小野寺雅史	... 32
7. NEMO 異常症における高頻度 reversion mosaicism について	西小森隆太	... 35
8. 食細胞 NADPH オキシダーゼ欠損マウスの硫酸デキストラン塩感受性	荒谷 康博	... 38
9. 慢性肉芽腫症 (CGD) の肉芽形成におけるオステオポンチンの関与	蓮井 正史	... 41
10. 臨床検体におけるガレクチンレベルの検討と臨床症状について ～ガレクチン9を用いたマウス実験的腸炎に対する治療応用～	平島 光臣	... 43
IV. 添付資料：NEMO 異常症・CGD 腸炎の実態調査票	47
V. 班会議・第 18 回食細胞機能異常症研究会プログラム	61
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	65
VI. 研究成果の印刷物・別刷		

I . 構成員名簿

平成22年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
 外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成に関する研究
 構成員名簿

氏名	所属等	職名
研究代表者		
小野寺雅史	国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部	部長
研究分担者		
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
有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	教授
蓮井 正史	関西医科大学小児科	病院准教授
平島 光臣	香川大学医学部医学系研究科免疫病理学	教授
小林 正夫	広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学	教授
西小森隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	准教授
瀧本 哲也	国立成育医療研究センター研究所 臨床研究センター 臨床研究推進室	室長
研究協力者		
鍵本 聖一	埼玉県立小児医療センター総合診療科	部長
荒谷 康昭	横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科	教授
水上 智之	宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野	助手
河合 利尚	国立成育医療研究センター研究所 遺伝子診断治療研究室	室長

Ⅱ．総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病疾患克服研究事業）
総括研究報告書

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 小野寺雅史 国立成育医療センター研究所 成育遺伝研究部 部長

研究要旨

外胚葉形成不全免疫不全症（EDA-ID）は歯芽欠損、粗な頭髪、発汗低下などの外胚葉形成不全に加え、易感染性を呈する免疫不全症であるが、そのほとんどは X 染色体劣性遺伝形式をとる NF- κ B essential modulator（NEMO）異常症である。現在まで 100 名程度の NEMO 異常症の患者が報告されているが、我が国においてはいまだ詳細な調査がなされておらず、その実態は不明のままである。本研究では全国規模での NEMO 異常症患者に対する調査を行い、その実態を明らかにするとともに、その結果をもとに治療に関する何らかのガイドラインを作成することを目指している。本年度は 1) NEMO 異常症ならびに類似する疾患の慢性肉芽症に関する臨床報告、2) 炎症性腸炎の実態と実態調査に関する研究、3) 発症機序に関する基礎的研究、などを行った。今後は得られた結果を詳細に解析し、NEMO 異常症に対する有効な治療法を提示したいと考えている。

分担研究者・所属機関・職名

小林 正夫
広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学・教授
有賀 正
北海道大学大学院医学研究科小児科学分野・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・教授
瀧本哲也
国立成育医療センター研究所臨床研究センター
臨床研究推進室・室長
西小森隆太
京都大学大学院医学研究科発達小児科学・准教授
蓮井 正史
関西医科大学小児科・病院准教授
平島 光臣
香川大学医学部医学系研究科免疫病理学・教授

研究協力者・所属機関・職名

鍵本 聖一
埼玉県立小児医療センター総合診療科・部長
荒谷 康昭
横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科・教授

A. 研究目的

外胚葉形成不全免疫不全症（EDA-ID）は歯芽欠損、粗な頭髪、発汗低下などの外胚葉形成不全に加え、易感染性を呈する免疫不全症であ

る。この EDA-ID は X 染色体劣性遺伝形式をとる NF- κ B essential modulator（NEMO）異常症と常染色体優性遺伝形式をとる I κ B 異常症とに分けられるが、その大半は前者の NEMO 異常症にて発症する。ただ、NEMO が EDA-ID の原因遺伝子として同定されたのが 2000 年に入ってからであり、また、病状が多彩なため、診断、治療を含めてその実態は不明である。

本研究では、EDA-ID（NEMO 異常症）の実態調査を始め、その病態に関する研究ならびに同様の炎症性腸炎を呈する慢性肉芽症（CGD）やベーチェット病に関しても調査を進め、EDA-ID（NEMO 異常症）ならびにそこで発症する炎症性腸炎の治療法（ガイドライン）を策定することを目的とする。

B. 研究方法と結果

1. NEMO 異常症と CGD に関する臨床報告

1) 難治性 CGD 腸炎に対する造血幹細胞移植

難治性 CGD 腸疾患に対し、非骨髄破壊的前処置による非血縁者間骨髄移植を行った。症例は 6 歳の X-CGD 男児で、内科的治療では緩解せず、HLA 完全一致ドナーからの造血幹細胞移植を施行した。移植前からの臓器障害により移植後は様々な移植関連合併症を併発したが、最終的にはドナータイプの完全キメラとなり、腸管粘膜病変は消失した（小林）。

2) CGD 肉芽腫形成と IFN γ に関する研究

IFN γ がCGD患者における肉芽腫形成に対して抑制作用があるかを2名のCGD患者で検討した。その結果、長期にわたるIFN γ 投与によっても肉芽腫形成は阻止できなかった。ただ、IFN γ の投与が肉芽腫形成に関与しているかは不明であった(有賀)。

3) NEMO 異常症とCGD腸疾患の比較

NEMO 異常症にて腸管病変を発症した患者に対し抗TNF α 抗体療法を行ったところ、その病状は劇的に改善した。さらに患者TNF α +/CD4 T細胞の割合が開始前の72.59%から26.73%まで減少したことから、NEMO 異常症腸炎の原因としてreversionによって生じた正常T細胞のTNF α 産生が関与している可能性が示唆された。一方、CGD腸炎では、全例でアフタ性腸炎として発症し、ペンタサとステロイドにて軽快した。この時期はクローン病病期分類の病初期(多発性アフタ期)に相当し、活動期と考えられるため、CGD腸炎では活性酸素を産生できないCGD患者がカスパーゼ1の活性を抑制できず、多量のIL-1 β を産生し、炎症が継続している可能性が示唆された(布井)。

2. 炎症性腸炎の実態と実態調査に関する研究

1) 小児腸管ベーチェット病に関する研究

小児腸管ベーチェット病に関し、その臨床像と治療反応性を検討した。症例は生後11ヶ月から15歳までの5症例で、その内訳は男児3名と女児2名である。全例で発熱と腹痛、口腔内アフタを認め、有痛性の陰部潰瘍が診断の契機となり、この点から臨床的にクローン病との鑑別可能と考えられた。潰瘍としては単発性でアフタを伴い、回盲部とS状結腸に好発していた。治療としては、ステロイド、コルヒチン、サリドマイド、インフリキシマブが有効であり、栄養療法、シクロスポリンや5-ASA製剤は無効であったため、クローン病と異なる治療戦略が必要と思われた。(鍵本)。

2) NEMO 異常症のアンケート調査研究

NEMO 異常症に関して研究班で作成したアンケート調査票を全国医療機関に送付し、詳細な臨床情報を収集した。その結果、14例(男児12例、女児2例)の実態調査表を回収できた。得られた結果を解析したところ、症状として外胚葉形成不全、免疫不全による頻回なる感染症の罹患、炎症性腸疾患の合併など従来の報告に一致する項目も多かったが、身体的に年齢相当

な症例が多く、また、時に精神発達遅延を呈した症例などが報告された。特に、炎症性腸炎に対する治療法としての抗TNF α 抗体(レミケード)の有用性が報告され、新規治療に関する貴重な情報を入手することができた。

(瀧本、小野寺)。

3. 遺伝子機能解析と病態解析

1) NEMO 異常症における reversion mosaicism

NEMO 異常症 10 症例における reversion mosaicism を検討したところ、10 症例中 9 例で reversion を認め、NEMO 異常症においては高頻度で reversion mosaicism が認められることがわかった。これは NEMO 遺伝子が増殖や生存に関して優位に働くことや NEMO 遺伝子には 99%以上相同な偽遺伝子が存在し、その偽遺伝子との組み換えが起こりやすいことなどが考えられた。一方、炎症性腸炎の関連性についてはその可能性は低いと考えられた(西小森)。

2) 食細胞 NADPH オキシダーゼ欠損マウスの硫酸デキストラン塩感受性

大腸炎誘発剤の硫酸デキストラン塩をマウスに経口投与したところ、CGD マウスでは野生型マウスより硫酸デキストラン塩の影響が強く、著しい体重減少を呈しながら早期に死亡した。病理学的には回盲部から直腸側に向け炎症反応は強くなり、特に CGD マウスでは胚細胞の消失と炎症細胞の集積が強かった。ただ、大腸炎に関する L-kynurenine の効果に関しては、DDS の飲水にて顕著な変化は認めなかった(荒谷)。

3) CGD 肉芽腫形成へのオステオポンチン関与

CGD における肉芽腫形成に対するオステオポンチンの関与を検討した。CGD 患者 5 名、キャリアー 2 名、正常群 5 名から血漿を採取し、ELISA キットにてオステオポンチンを測定した。その結果、CGD 群では正常群やキャリアーより有意にオステオポンチン値が上昇していた。このことから、オステオポンチン値と CGD 腸炎の発症の関連が示唆された(蓮井)。

4) ガレクチン 9 と炎症性腸炎

炎症性腸炎における種々のサイトカンやガレクチン 9 の変動を調べるため、ELISA や免疫組織染色を行った。これらによりガレクチン 9 が TLR や CD14 などの細菌感染等で発症に関与すると考えられている因子群の制御に関与していることが示された(平島)。

C. 考 察

現在、EDA-IDはX染色体劣性遺伝形式をとるNEMO異常症と常染色体優性遺伝形式をとるIkB異常症に分けられるが、その大半は前者のNEMO異常症によって発症する。事実、今回の全国1196医療施設よりハガキによる一次アンケートと小児免疫不全症を専門とする医師・研究者に対する個別の掘り起こしの依頼にて得られた14例のEDA-IDは全てNEMO異常症であり、IkB異常症は確認できなかった。ただ、EDA-ID自体が比較的新しい疾患であるため、今後も継続して調査を進めることで、NEMO異常症以外のEDA-IDが存在する可能性は十分にある。

今回の研究で我が国の14例のNEMO異常症患者の実態が、その遺伝子変異を含め、明らかになった。それによると、NEMO異常症14例のうち男児が12例、女児が2例、診断時の年齢は4歳4ヶ月(0ヶ月～12歳2ヶ月)で、生存者の中央値は11歳2ヶ月(5ヶ月～15歳11ヶ月)であり、特徴的に遺伝子変異(hot spot)は認めなかった。また、従来報告通り、外胚葉形成不全、免疫異常症とそれに関連する感染症(特に肺炎球菌、抗酸菌などによる)および炎症性腸疾患の合併が多くみられたが、その一方で、身体的に正常域から大きすぎずはなく、ときに精神発達遅滞を呈する例があることや低IgG血症が少なく高IgA血症が多いこと、さらにはT細胞数の異常は認めないが一部リンパ球幼若化試験が低下していたことなどが報告されていた。興味あることは、炎症性腸疾患に対して使用した抗TNF α 抗体が2症例の炎症性腸炎を劇的に改善したことである。

多彩な症状を呈するNEMO異常症の発症機序は不明な点が多い。ただ、NEMO異常症では異常細胞の正常化であるreversionが高頻度で認められ、解析した10例中9例でreversion mosaicismを認めた。原発性免疫不全症では、時にreversion mosaicismを認め、特にADA欠損症やWiskott-Aldrich症候群(WAS)などでその頻度が高い。reversion mosaicismの原因は不明な点が多いが、一般にその遺伝子の発現が増殖や生存に関して正に働く場合はその傾向が強いことが報告されている。また、NEMO遺伝子のように偽遺伝子を有する場合は、その頻度が増加することが予想される。ただ、reversion mosaicismと炎症性腸炎の発症との関連は不明であった。確かに、抗TNF α 抗体が著効し、マウスのケースでNEMO遺伝子欠損とTNF α 受容体欠損マウス

では重度の腸炎を発症しないことから、炎症性腸炎にTNF α が関与していることは疑いのないことであり、その産生細胞がreversionにより正常化したT細胞である可能性はある。ただ、reversion mosaicismを起こした例で必ずしも炎症性腸炎は起こっておらず、また、逆にreversion mosaicismを起こしていない症例においても炎症性腸炎が起こっていることから、炎症性腸炎発症のためには他に何らかの要因が必要なのかもしれない。

NEMO腸炎に対する治療としての抗TNF α 抗体の有効性は明らかである。また、同様の炎症性腸炎である小児腸管ペーチェット病に対しても抗TNF α 抗体は有効であった。ただ、CGDの場合、感染防御機構がNEMO異常症よりも弱く、抗TNF α 抗体の使用はさらなる重篤な感染症の罹患を誘発する危険性が高く、その選択は慎重にならざるを得ない。

今回の研究によって、遺伝子変異情報を含む、我が国のNEMO異常症患者14名の実態が明らかになった。このような実態調査は類を見ず、極めて貴重な情報を提供する。さらに、現在、CGD腸炎に関しても実態調査を進めていることから、これら研究結果を集積・解析することで、今後もEDA-IDの診断、治療に関して有用な情報を提供していきたい。

D. 結 論

EDA-ID(NEMO異常症)の実態解明ならびにその有効な治療法の確立に向け、以下のような研究を行った。

1. NEMO異常症とCGDに関する臨床報告
2. 炎症性腸炎の実態と実態調査に関する研究
3. 遺伝子機能解析と病態解析

今後はCGD腸炎の実態調査を行い、そのデータを集積することでNEMO異常症を含むEDA-IDの治療のガイドラインを作成したと考えている。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

研究成果刊行一覧表を参照

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

Ⅲ. 分担・協力研究報告

難治性消化管肉芽腫症を合併した慢性肉芽腫症に対する骨髄移植

研究分担者 小林 正夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 教授

研究協力者 梶梅 輝之 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 助教

研究要旨 重症慢性肉芽腫症性腸疾患に対して、根治療法として非骨髄破壊的前処置を用いた非血縁者間骨髄移植を施行した。症例は難治性腸炎で生じた腸管閉塞解除のための2つのストーマ造設、ステロイドホルモンと免疫抑制剤の長期投与、頻回の顆粒球輸血が行われていた。肝機能障害、腎機能障害、腸管粘膜出血を合併した状態で前処置であったため、骨髄移植をICUでの人工呼吸管理下で施行した。骨髄移植に関連した種々の合併症を併発したが、集中管理のもとに血液学的にはドナータイプの完全キメラとなり、腸管粘膜病変は消失した。難治性の慢性肉芽腫症性腸炎に対しては免疫抑制剤、生物学的製剤による薬物療法も一部では有効であるが、根治療法である造血幹細胞移植あるいは遺伝子治療を視野に入れた慢性肉芽腫症性腸炎に対する治療ガイドライン作成が必要と思われる。

A. 研究の目的

慢性肉芽腫症（Chronic granulomatous disease, CGD）は食細胞の活性酸素産生酵素の欠損ないし機能異常により、細菌、真菌感染症を反復する原発性免疫不全症である。CGDにクローン病や潰瘍性大腸炎に類似した炎症性腸疾患を合併することはよく知られている。その治療としてステロイドホルモン、免疫抑制剤、生物学的製剤等が利用されているが、これらの薬剤が無効である症例も存在する。今回、難治性消化管肉芽腫症を合併したCGD症例に対して非骨髄破壊的前処置を用いた非血縁者間骨髄移植の有効性を評価する。

B. 症例

症例は6歳男児。生後1か月時からの感染症の反復からCGD（gp91phox欠損症）と診断される。4歳時に下血から慢性肉芽腫症性腸炎と診断し、ステロイド、免疫抑制剤等の投与を受けるが〇年11月閉塞性イレウスのため回腸瘻、人工肛門造設。翌年、再度イレウス症状を認め、小腸狭窄から二つ目のストーマ作成（図1）。以後、顆粒球輸血（14回）と免疫抑制剤投与にて、腸炎のコントロールを行った。〇年12月、非血縁者間骨髄移植を目的として当科転院。転院時の大腸内視鏡所見を示すが、粘膜の隆起性病変と粘膜からのび慢性出血を認めた

(図2)。サイトメガロウイルス感染を併発しており、抗ウイルス剤投与を開始した。頻回の顆粒球輸血を行っており、抗HLA抗体、抗好中球抗体が陽性であったことから抗体の存在は移植に影響を与える可能性が推測されたので、リツキサンとガンマグロブリン投与を5回施行した。移植前には両抗体の消失ならびにサイトメガロウイルス抗原の陰性を確認した。前処置はFludarabin (Flu) 20 mg/m² x 5, Cyclophosphamide (CY) 30 mg/kg x 5, anti-thymocyte globulin (ATG) 2.5 mg/kg x 5, TBI 3 Gyを予定したがCYの1回とTBIは全身状態悪化のため施行できなかった。HLA完全一致ドナーから骨髄血の輸注を開始したが、呼吸不全、心不全症状の増悪あり、ICUにて人工呼吸管理を開始し、呼吸管理下に移植を続行した。移植後Day 4には腎不全状態となり持続的血液濾過透析 (Continuous Hemodiafiltration, CHDF) を開始し、循環管理を行った(図3, 4)。その後、直接ビリルビンの急激な増加と体重増加を認め、VODと判断し抗凝固療法、プロスタグランジン、AT3を使用した。移植後Day 9に白血球増加がみられ、好中球7D5陽性好中球が60%であったため、混合キメラであった。その後、白血球数、好中球数は順調に増加、混合キメラの状態も徐々にドナータイプとなり、移植後4か月後にドナータイプ98%と完全キメラとなり、その後も維持している。腎機能障害のためGVHD予防のタクロリムスを一定の血中濃度で維持することは不可能であり、day 21からはステロイドの使用を開始した。無尿状態は約20日

間持続したが、徐々に自尿が認められるようになり、day 26にCHDFを中止した。その後、呼吸状態も安定したため、day 30に人工呼吸器から離脱した。急性GVHDは軽度の皮膚所見と黄疸であったが、血清ビリルビンもday 150には正常化した。また、day 150より、尿量低下、低酸素血症、心機能低下と著明な肺高血圧が認められた。エポプロステノールとステロイドの増量で肺高血圧をコントロールし、day 420で中止するに至った。肺高血圧はCT所見上では肺VODの可能性が示唆された。腸管所見は図5に示すように、移植後粘膜病変は著明に改善したが、腸管の狭窄状態の改善は認められず、今後の外科的処置を計画している。

C. 考察

CGDに合併した腸炎は潰瘍性大腸炎やクローン病の症状を呈し、腹痛、嘔吐、下痢、下血、イレウスと多彩である。病理組織学的には腸管粘膜における非乾酪性類上皮細胞肉芽腫形成であり、重度の場合には腸管閉塞にいたることが報告されている。本症例も二度にわたるイレウスから外科的処置が必要であり、2つのストーマを形成せざるを得なかった。移植前の腸管粘膜病変はサイトメガロ感染も合併したことから、肉芽腫による隆起性病変に粘膜からのびまん性出血を示し、最重症の慢性肉芽腫症性腸炎であった(図1, 2)。内科的治療としてはステロイドが炎症の進行を止めることから第一選択となるが、スルファサラジン、インターフェロン γ 、シクロスポリン等も

一部の有効性が報告されている。本症例では薬剤での有効性は認められず、頻回の顆粒球輸血で粘膜病変の進行を抑えることが出来た。しかし、効果は一時的であると推測され、根治療法としての造血幹細胞移植を選択せざるを得なかった。症例の全身状態、広範な腸炎、ストーマ形成、腎機能障害、肝機能障害、免疫抑制剤の長期投与、顆粒球輸血のためと思われるHLA抗体の存在、肺アスペルギルス症の既往等、造血幹細胞移植の施行には多くの障害を有していた。前処置も予定した免疫抑制療法の約70%しか行えず、移植当日には呼吸不全、急性腎不全を併発し、ICUでの集中管理を要したが、早い生着が認められた結果、血液細胞は完全にドナータイプと置き換わった。肺高血圧の合併があることから循環管理を優先し、腸管の修復手術を予定している。図5に示すように移植後50日目での大腸内視鏡では直腸からS状結腸にかけての腸管病変の明らかな改善が認められている。CGDに合併する腸管合併症は適切な治療を行うにもかかわらず、難治性、重症となる症例があることから、慎重な経過観察と根治療法を見据えた治療が必要と思われた。

D. 結論

重症CGD腸炎に対して非血縁者間骨髄移植で多くの移植関連合併症を認めたが、救命し得た症例を経験した。難治性のCGD腸炎に対しては免疫抑制療法も一部では有効であるが、根治療法である造血幹細胞移植あるいは遺伝子治療が必要と考えられる。

今後、造血幹細胞移植を視野に入れたCGD腸炎に対する治療ガイドライン作成が必要と思われる。

E. 研究危険情報

なし

F. 研究発表

1. 学会発表

1) Ohno N, Kajiume T, Hayakawa S, Kobayashi Y, Ytsunomiya A, Kobayashi M: Umbilical cord blood-derived stem cells cultured under low oxygen tension enhance the migratioin and homing efficacy through the increased expression of CXCR4. American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, Orlando, FL, 2010.

2) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Heike T, Nakahata T, Takaiharu Y, Kobayashi M: A Novel mutation K673R in STAT1 impaired the STAT1 signal transduction in a dominant-negative manner identified in a Japanese boy. : American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, Orlando, FL, 2010.

3) American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, Orlando, FL, 2010.

Karakawa S, Okada, S, Tsumura M, Yasunaga S, Ohtsubo M, Kawai T, Nishikomori R, Takihara Y, Kobayashi

M: Decreased expression in NF- κ B essential modulator due to a novel splice-site mutation causes ectodermal dysplasia with immunodeficiency.

American Society of Hematology, 52nd Annual Meeting, Orlando, FL, 2010.

4) Tsumura M, Okada S, Mizoguchi Y, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Heike T, Nakahata T, Takihara Y, Casanova J, Kobayashi M: A novel mutation K673R in STAT1 impaired the STAT1 signal transduction in a dominant-negative manner identified in a Japanese boy with MSMD. 14th International Congress of Immunology, Kansai (Kobe), 2010 (August 22-27).

2. 論文発表

1) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T: Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *Journal of Clinical Immunology*, 2010. (in press)

2) Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Ori S, Tsumura M, Okada S, Ohta T, Kiyoshi Ohtani, Kobayashi M, Takihara Y: Hoxb4 transduction down-regulates Geminin protein, providing hematopoietic stem and progenitor cells with proliferation potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010. (in press)

3) Shirao K, Okada S, Tajima G, Tsumura M, Hara K, Yasunaga S, Ohtsubo M, Hata I, Sakura N, Shigematsu Y, Takihara Y, Kobayashi M: Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Human Genetics* 127:619-28, 2010.

4) Kihara H, Ohno N, Karakawa W, Mizoguchi Y, Fukuhara R, Hayashidani M, Nomura S, Nakamura K, Kobayashi M: Significance of immature platelet fraction and CD41-positive cells at birth in early onset neonatal thrombocytopenia. *International Journal of Hematology* 91: 245-251, 2010.

5) 溝口洋子, 岡田 賢, 小林正夫: 血液疾患における病態解析研究の進歩: 先天性好中球減少症発症機構解明の進展 *血液・腫瘍科* 60(2): 118-124, 2010.

6) 溝口洋子, 小林正夫: 好中球減少症 *小児科* 51: 985-994, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

参考文献

Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR, et al: Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell depleted

hematopoietic allograft. N Engl J Med
2001, 344: 881-888.

図1 イレウスに対するストーマ造設

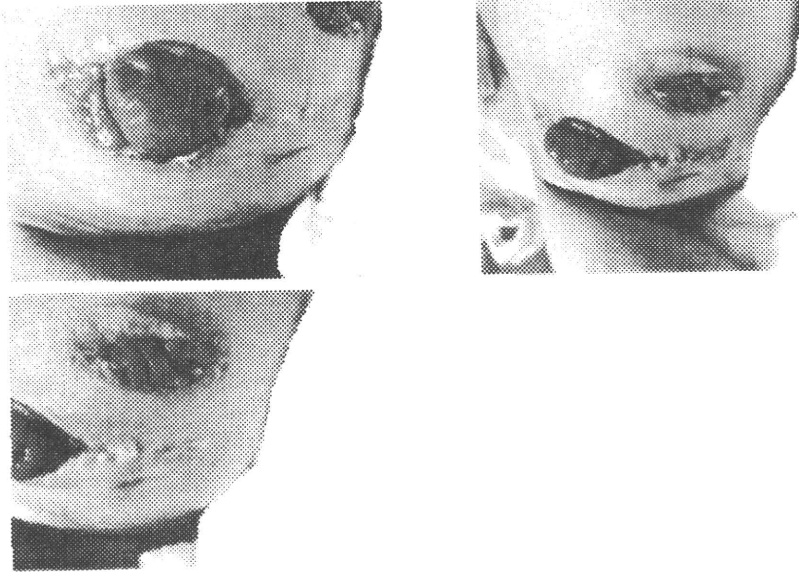


図2 移植前の大腸内視鏡所見(直腸からS状結腸)

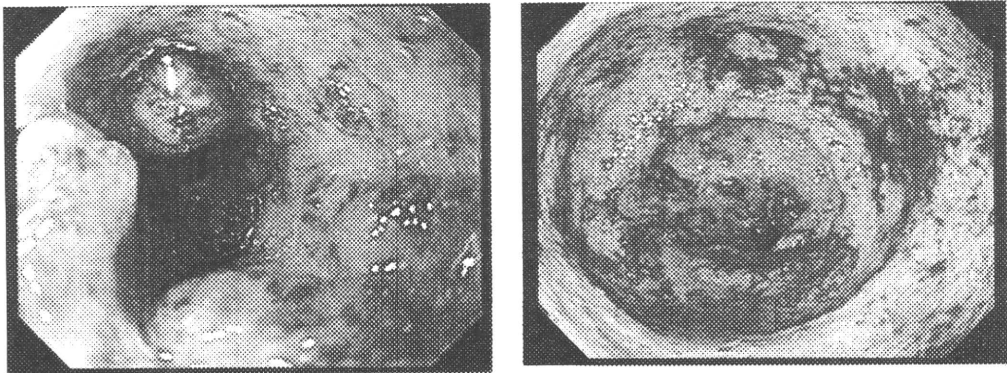


図3 移植経過(1)

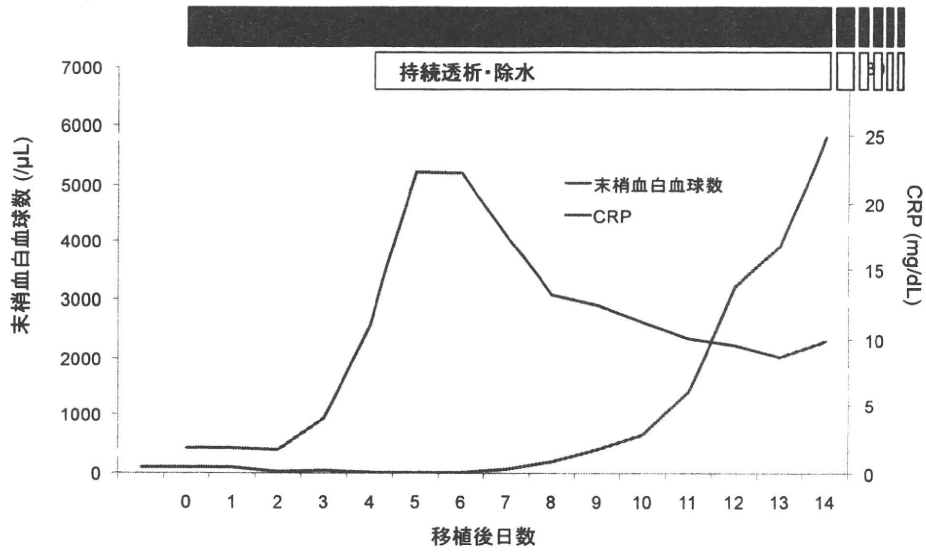


図4 移植経過(2)

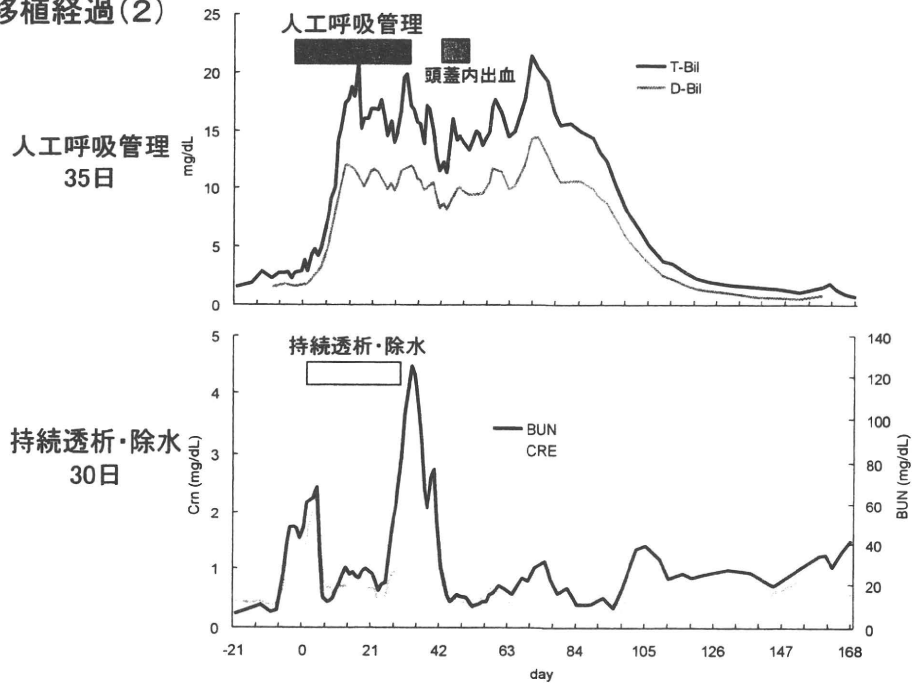
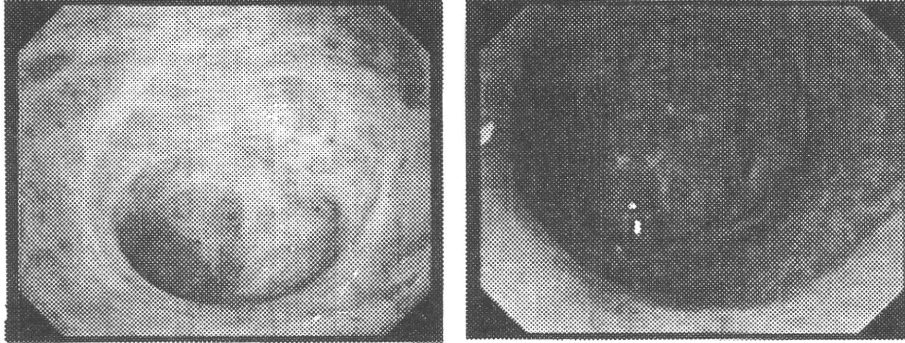


図5 移植後の大腸内視鏡所見(直腸からS状結腸)



慢性肉芽腫症における肉芽腫形成とγインターフェロン投与の関連に関する研究

研究分担者 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 教授

研究要旨 慢性肉芽腫症患者に対してγインターフェロン治療を投与した2症例の経験から本疾患における肉芽腫形成に対してγインターフェロン投与が肉芽形成を促進するのか、阻止するのかを考察した。

A. 研究目的

慢性肉芽腫症（CGD）は食細胞の活性酸素産生機構の遺伝的欠陥のために細菌、真菌に対して易感染性を示す原発性免疫不全症である。また、炎症の制御不全に基づく炎症性腸炎や肉芽腫形成も臨床的に重要な問題となる。肉芽形成には様々なサイトカインが関連すると考えられているが、CGDの感染予防や重症感染の治療に使用されるγインターフェロンが肉芽腫形成に関与しているかどうかは、議論の分かれるところである。本研究報告では、γインターフェロンを使用した2症例のCGDから、肉芽腫形成にγインターフェロンがどう関わったかを考察した。

B. 研究方法

症例1。生後7ヶ月時に発熱、咳嗽、鼻汁が出現し、近医で気管支炎、中耳炎として治療を受けた。生後8ヶ月に急激に左腋窩リンパ節が約2.5cmまで腫大したため、近医総合病院を受診した。咳嗽が続くため施行した胸部レントゲンで両側の肺炎を認めた。左腋窩リンパ節生検ではZiehl-Neelsen染色で桿菌を認めた。肺炎は抗菌薬治療で改善せず、BCG菌の関与を疑い抗結核剤が開始されたが、改善傾向がないため当科に診断依頼があり、好中球活性酸素産生能の低下が判明しX-CGDと診断された。血清アスペルギルス抗原が陽性のためMCFGが投与されたが解熱しなかった。入院55日目の生後10ヶ月時に当院に紹介入院となった。当院入院後は図1のような強力な抗菌治療、抗真菌治療、ステロイド、γインターフェロン等も併用した。一時小康状態となったが、呼吸不全が進行して死亡した。剖検所見は肺に肉芽腫の形成と破壊像を認め、多数の巨細胞と巨細胞内に多数の真菌を認めた。肉芽の形成は腸管を含め、他の臓器には認めなかった。治療後半にγインターフェロンを使用した。感染/肉芽腫に対する効果は不明であった。

症例2。9歳男児。生後8ヶ月に頸部リン

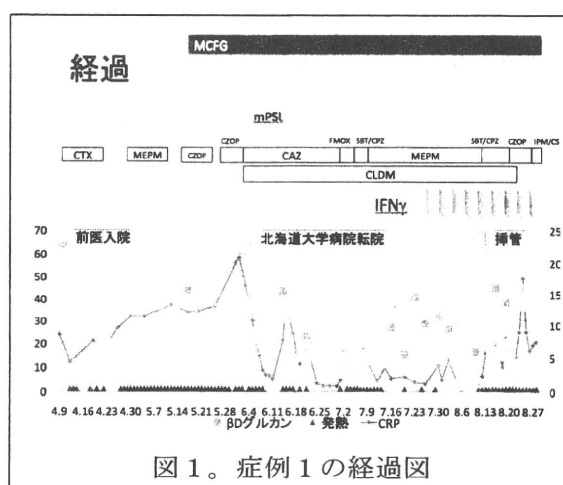


図1。症例1の経過図

パ節炎、10ヶ月に閉関周囲膿瘍、肝膿瘍に罹患。強力な抗菌治療にて治癒したが、経過からCGDが疑われ、フローサイトメトリーと遺伝子解析にてX-CGDと診断された。イントロン5にIVS% -3c→aを認め、エクソン6のスキップを確認した。以後、ST合剤と抗真菌剤による予防内服と、γインターフェロンの投与で経過良好であった。5歳5ヶ月の時γインターフェロン投与中であったがCGD関連腸炎を認め（図2）、γインターフェロンの中断とステロイド投与を行った。ステロイドは有効であったが、中断できず、アスペルギルスの肺炎も発症したため（図3）造血細胞移植が必要だと判断し、7歳時に一座不一致の臍帯血移植を行った。症例2は臍帯血移植が奏効し、原病の治癒岳ではなく、CGD腸炎、アスペルギルス肺炎も治癒した。本症例の経過から、γインターフェロンの投与においてもCGD発症する肉芽腫の形成の予防ができなかったことが示された。臍帯血移植により病態の本質の解決によって炎症の制御不全が解決すればCGD関連腸炎も治癒が見込まれることが示唆された。