

図2。症例2に認めたCGD関連腸炎

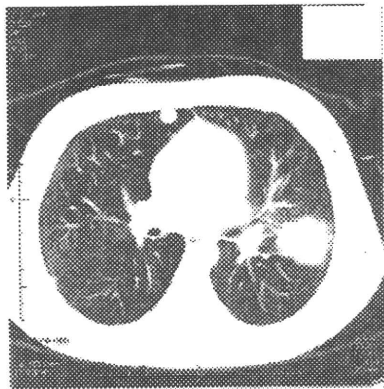


図3。症例2に認めたアスペルギルス肺炎

C. 研究結果

以上のCGD 2症例の臨床経過から、 γ インターフェロンの投与で少なくとも肉芽腫の発症予防はできないことが示唆された。肉芽腫形成に γ インターフェロンが強く関与しているかどうかは不明である。

D. 考察

CGDの感染予防や重症感染症の補助治療として γ インターフェロンが投与され、約1/3の患者にはその重症感染の予防効果が報告されている。一方、CGDは炎症が制御不全の病態であるという一面も持つ疾患であるということが再認識されているが、その一端を γ インターフェロンが担っているかどうかは議論の多いところである。本報告では γ インターフェロンが使用されていた2例のX-CGDの臨床像から少なくとも γ インターフェロン投与下でもCGDの肉芽腫発症の予防ができなかったことを示した。しかし、 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不明である。今後も症例ごとの検討が必要であろう。CGDの炎症制御不全に関しては活性化酸素そ

のものが炎症の制御に関連しており、それを先天的に産生できないCGDでは炎症性サイトカイン；特にIL17の制御不全がその中心的病態として論議され始めている。IL17は細胞外病原体の防御にも重要とされ、特に高IgE症候群ではブドウ球菌やカンジダ感染に対する易感染性の機序としてIL17の産生不全が示唆されている。従って、CGDにおける肉芽腫症に対して抗IL17療法を行うことはその危険性を考えると安易に導入することは難しいと考える。

E. 結論

CGDにみられる炎症性腸炎を含めた肉芽腫症と γ インターフェロンの関与について症例を通して考察した。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

有賀 正：原発性免疫不全症にみられる自己免疫病態。日本小児リウマチ、2、5・8、2010

有賀 正：原発性免疫不全症。 遺伝子診療学：遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望。4。膠原病・アレルギー疾患に対する遺伝子治療。1) 原発性免疫不全症。日本臨床68、増刊号8、654-659、2010

有賀 正：免疫不全：主に細菌感染症を繰り返す免疫不全 小児内科。特集：小児感染症：なぜ繰り返す、なぜ治らない。印刷中

Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Roesler J, Lopez JA, Ariga T, Avcin T, de Boer M, Bustamante J, Condino-Neto A, Di Matteo G, He J, Hill RH, Holland SM, Kannengiesser C, Köker MY, Kondratenko I, van Leeuwen K, Malech HL, Marodi L, Nunoi H, Stasia M-J, Witwer CT, Wolach B and Gallin J. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update) Blood Cell Mol Dis, 45: 246-265, 2010

2. 学会発表

有賀 正 特別講演：日常診療における原発性免疫不全症 千歳市小児科医会講演会 平成22年10月15日 千歳市

有賀 正 特別講演：原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の現状と問題点 第17回大分小児アレルギー研究会 平成22年10月22日 大分市

山崎康博 第18回食細胞機能異常抄研究会 乳児期にAspergillus肺炎を発症したX連鎖性慢性肉芽腫症の一例 平成22年12月11日 東京都

山崎康博 第4回日本免疫不全症研究会

乳児期にAspergillus肺炎を発症し死亡した
X連鎖性慢性肉芽腫症の一例 平成23年1月
22日 福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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

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
研究協力者	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
	田原 良博	宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野
	西小森隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科学 準教授
	仲瀬 裕志	京都大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

研究要旨 炎症性腸疾患は慢性持続性の腸炎を起こす難病である。潰瘍性大腸炎とクローン病がその代表とされるがいまだ病因不明の疾患群である。一方、病因遺伝子をはっきりしている外胚葉異形成免疫不全症と慢性肉芽腫症では、各々約2割と約半数に難治性炎症性腸疾患が合併すると報告されている。自験例の解析から、各々のその病態はNEMO 復帰変異による、また活性酸素産生欠損による炎症抑制効果の消失による過剰炎症症候群ではないかと考えている。近年、小腸炎を惹起するIL-2 やIL-10 KO マウスなどが開発され、炎症性腸炎の病態 解明も進みつつある。潰瘍性大腸炎やクローン病の文献的考察も加えて報告する。

A. 研究目的

炎症性腸疾患[inflammatory bowel disease:IBD]は慢性持続性の、再発を繰り返す、完全緩解が難しい腸炎である。潰瘍性大腸炎[ulcerative colitis:UC] とクローン病[Crohn's disease:CD]がその代表とされる。UCとCDの病因として、以前は免疫学的異常、遺伝学的異常、環境因子などがあげられ、複数の原因が複雑に絡み合いながら病態を形成しているものと想定され、両者は病態が共通し、炎症性腸疾患と一括して論じられることもあった。しかし、UCが大腸に限局する慢性非特異的大腸炎で直腸から口側に全周性連続性の粘膜上皮内のびらん・潰瘍を呈するのに対し、CDでは小腸から大腸にも高頻度に病変を形成する全層性の炎症性疾患であり、組織学的には粘膜内に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫性病変を呈するなど多くの相違点が指摘されている。近年、小腸炎を惹起するIL-2 KO mouse(1), IL-10 KO mouse (2,3) などが開発され、UCやCD特異的な免疫反応を含む病態解明も進みつつある。

今回我々が経験した外胚葉異形成免疫不全症(EDA-ID)と慢性肉芽腫症(CGD)はNEMO 遺伝子異常と活性酸素産

生に関わる遺伝子異常が原因となる先天性免疫異常症であるが、各々約2割、約半数に難治性炎症性腸疾患が合併すると報告されている。病因のまだ不明な難治性腸炎(UC および CD)と遺伝子の明らかな外胚葉異形成免疫不全症腸炎(NEMO colitis)および慢性肉芽腫症腸炎(CGD colitis)の病態を比較検討し、両疾患の治療や、難治性腸炎の機序について検討したので報告する。

B. 研究方法

症例:[NEMO 腸炎症例]11歳男児。主訴:腹痛、頻回の下痢、現病歴:在胎41週6日出生。生直後より白血球増多(3万/ μ L)を指摘された。幼少より種々の感染症(生後2ヶ月で水痘、生後3ヶ月でPRSP 髄膜炎、生後5ヶ月で帯状疱疹)や4歳より膠原病を疑わせる閉塞性細気管支炎(BOOP)、血管炎様紅斑、5歳で多関節炎を認め、感染症予防と抗免疫療法(プレドニゾロン、シクロスポリン(CyA)、メソトレキセート(MTX))併用療法を行っていた。外胚葉形成不全にIFN γ 産生能低下を伴う細胞性免疫不全症を合併していることから、EDA-IDが疑われ、IKBKG 遺伝子変異同定(G505C, A169P)

により、診断確定した。8歳より間欠的腹痛、頻回下痢、痔瘻、血管炎様紅斑が出現、ステロイドパルス療法にて一時軽快したが、その後も症状持続したため、9歳で精査加療目的入院となった。母が遺伝子検索の結果、保因者であった。入院時、身長体重は102.1cm(-5.8SD)、19.4kgでの低身長低体重で、排便7~11回/日であった。

【CGD腸炎3症例】症例は20歳、23歳とその弟18歳のいずれもgp91-phox欠損型慢性肉芽腫症の男児で、やや瘦型の3例である。3例とも幼少期より重症の細菌感染を繰り返している。**症例1**は19歳の時、当科再診、CRP4.51と炎症反応上昇を認めたため精査目的にて同日当科入院となった。種々の抗生物質、抗真菌剤の使用に関わらず、発熱の改善が得られないため、不明熱の精査の一環として大腸ファイバー検査と上部消化管もカプセル内視鏡で検査された。**症例2**は22歳の10月頃より右鎖骨上窩リンパ節からの排膿が間歇的に続おり、外来にて切開排膿、CTX投与により加療したが、難治性であり、12月入院となった。入院経過中特に消化器症状も認めていなかったが、CRPの持続陽性など時々不明熱があり、精査のため大腸ファイバー検査が行われた。**症例3**は18歳4月に痔瘻再発。下痢なく、腹痛無く、ほとんど休む事はなく、CRP陰性であったが、痔瘻が再発したため大腸ファイバー検査が行われた。

C. 結果

1) 消化管検査とその組織検査結果

【NEMO colitis 症例】大腸内視鏡ではS状結腸に縦走傾向の潰瘍性病変あり。S状結腸~下行結腸移行部に炎症性ポリープ様病変あり。その中枢側は高度狭窄(図1-1上)が見られた。生検組織病理では粘膜固有層の浮腫、充血あり。びまん性の形質細胞浸潤(図1-2下)と少数の好酸球を認めるが、好中球は明らかでない。肉芽腫なし。陰窩炎なし(図1-2上)。縦走潰瘍所見が得られたことよりCrohn病合併と判断した。ステロイド、CyA、MTX併用療法が無効で、胸椎圧迫骨折所見が認められたため、抗TNF α 抗体製剤(インフリキシマブ)投与したところ、症状および内視鏡所見の改善が得られた。

インフリキシマブ開始前の患者末梢血リンパ球では、T細胞はCD8T優位で、 $\gamma\delta$ T細胞(15.2%)割合の増加を認めた。活

性化T細胞(CD3+/HLADR+)も15.6%と増加していた。細胞内サイトカイン染色では、TNF α +CD4Tが72.59%(成人炎症性腸疾患患者:40~70%)と高値であった。インフリキシマブ5mg/kgを0,2,6週に投与したところ、6週(3回目)直前でTNF α +CD4Tが26.73%と大幅に減少した。以降TNF α 陽性T細胞割合は漸増傾向を示した(図4)。

患者大腸粘膜組織の免疫染色では、粘膜固有層にCD79a陽性CD20陰性B細胞(恐らく形質細胞)を多数、次いでCD68陽性マクロファージ、CD3陽性T細胞(CD4とCD8は優位性なし)を認めた。T細胞は一部粘膜上皮内への侵入が認められた。大腸内視鏡では、開始14ヶ月後にはポリープ病変と狭窄は残存するが、粘膜発赤はほぼ消失した(図1-1下)。

【CGD腸炎3症例】**症例1**では胃カメラとカプセル内視鏡所見が実施された。その結果、咽頭、喉頭に軽度のメラノーシス、食道裂孔ヘルニア、胃噴門部小弯に竹の節状外観を確認、十二指腸下行脚まで観察された。その後、カプセル内視鏡により下記の所見が観察された。下部小腸優位に粗造な粘膜、びらんを散見するも、小腸に潰瘍や狭窄は認めない。下部回腸では所々に、回腸末端からは広範囲に粗造粘膜を認め、絨毛が腫大している。結腸内にはアフタが多発している。

大腸内視鏡では3症例いずれにも回腸末端にびらんが数個あり、盲腸から直腸にかけてアフタが多発~わずかに認められていた。症例3では回腸にアフタはみられず。盲腸から直腸まで多発するアフタを認め、盲腸から直腸の背景粘膜は全体的に黄褐色調であり、直腸中下部には黄色調の顆粒状の粘膜(色素沈着様)が認められた(図2-1上)。

大腸生検組織検査では3症例いずれも、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸のアフタ部位では、粘膜下層を中心に慢性の炎症細胞の浸潤を認め、症例2、3では瀰漫性の泡沫状のマクロファージ(foamy macrophages)を伴っている。このマクロファージでは暗黒色から暗緑色の色素沈着が認められる(図2-2矢印)。アフタに小さな肉芽腫性炎症病巣を数カ所認める。慢性肉芽腫症で認められる病理所見と考えられる。

上記大腸ファイバーと生検組織検査により、クローン病類似の難治性腸炎と考え、以下のような治療が現在施行

中である。症例1 ; ブイフェンド 300mg/X2, バクタ配合顆粒 2g/X2, ペンタサ 1500mg/d X3, プレドニゾロン 2mg/kg。症例2 ; ペンタサ 2250mg/d X3。症例3 ; ペンタサ 2250mg/d X3。症例1 では約3ヶ月の治療の結果、粘膜下の充血浮腫もアフタも直腸からS字状結腸を除き、ほぼ消失していた(図2-1下)。直腸での組織病理では活動性炎症、肉芽腫性炎症を認めないものの、軽度の泡沫状のマクロファージ (foamy macrophages) 浸潤を伴っている(図2-2下)。

D. 考察

2007年に Nenci らは、NEMO KO マウスでは炎症性腸疾患を自然発症するが、TNF α 受容体とのダブルノックアウトマウスでは発症抑制されることより、本病態にTNF α が関与することを示した(4)。NEMO KO マウスでは、腸上皮バリアは腸内細菌感染により破綻し、粘膜下の正常免疫細胞により炎症が惹起されると考えられているが、EDA-ID では白血球機能も損なわれLPSに対する反応も著減しているため、攻撃因子としてのTNF α 産生細胞が欠けているはずだが、我々の症例では、むしろ、活性化T細胞(CD3+/HLADR+)も15.6%と増加し、TNF α /CD4T が72.59%(成人炎症性腸疾患患者: 40~70%)と高値であった。Nishikomori らは EDA-ID 症例のT, B, NK 細胞に reversion 細胞を確認し、reversion 細胞のサイトカイン産生能が増加していることを示し(5)、我々も患者末梢血T細胞からNEMO 遺伝子の reversion が起こっている事を確認した(投稿準備中)。インフリキシマブ投与前は高値だったTNF α 陽性T細胞が、投与後著減し、症状も改善したことから、本患者ではNEMO 遺伝子の復帰変異によりTNF α 産生可能となったTNF α 陽性T細胞が関与したことを強く示唆した症例である。

一方、CGD colitisの3症例はいずれもアフタ性腸炎という大腸ファイバーでの所見であるが、生検病理組織では、盲腸、から直腸のアフタ部位では粘膜下層に泡沫状のマクロファージ (foamy macrophages) の集族とリンパ球および症例によりプラズマ細胞や好中球の浸潤を伴っており、CGD colitisとして報告されている病理像と一致すると考えられた(6)。クローン病の病期分類では病初期の多発性アフタ期に相当し、活動期と考えられる。CGD患者の

約半数で、このような過剰炎症症候群を呈しやすい要因として、活性酸素の産生できないCGD患者ではカスパーゼ1の活性抑制ができず、多量にIL-1 β を産生し(7)、炎症の起こりやすく持続する状態を作っている等の報告がなされている。

その他、直腸のアフタ部位では粘膜下層に泡沫状のマクロファージ (foamy macrophages) の集族が認められ、症例により小さく肉芽腫性炎症病巣が認められている。泡沫状のマクロファージを誘導するM-CSF+IL-6+IFN- γ や多核巨細胞の誘導されやすいGM-CSF+IFN- γ +IL-3の存在する炎症状態がCGD colitis患者腸管内で起こっているものと考えている()。

マウスモデルからは、IL-2 KOマウスで、ほぼすべてに慢性の下痢、下血および直腸脱を認め、病理学的には、病変が盲腸から直腸に連続的に存在し、小腸には認められず、潰瘍性大腸炎に類似している(1)。IL-10 KOマウスでは、十二指腸、近位空腸および近位大腸に腸炎を発症し、腸内細菌叢などの通常抗原に対する免疫応答の抑制が誘導されず、クローン病に類似している(2,3)。IL-7トランスジェニックマウス(9)トランスジェニックラットなどでも自然発症的に大腸炎が惹起される。

ヒトでは、欧米クローン病患者で感受性遺伝子として、Nod2 (IBD1) の機能欠損多型やHLAの多型が報告されたが、日本人では明確ではない。TNFSF15 (TL1A)は腸管の炎症に関連しているサイトカインで、クローン病の病変部での発現増加や、Th17やTregなどのT細胞亜分画がIBDで重要な働きをしていること等が報告されている。

これらの知見が示唆することは、腸管粘膜局所の免疫監視制御機構のどこかの破綻により、腸内細菌叢をはじめとする通常抗原に対する免疫応答が過剰となり制御できなくなる結果、局所への炎症細胞の集積、活性化を招き、一連の免疫・炎症反応が誘導され組織破壊に至ると考えられる。

E. 結論

今回の検討から、NEMO colitis ではその病因として、変異NEMOの復帰変異(reversion)によるTNF α 産生T細胞の存

在が、CGD colitis では活性酸素種によるカスパーゼ1の活性化抑制不良が、炎症の起こりやすく持続する過剰炎症症候群の病態を作っているのではないかと考えられた。

参考文献

1. Kühl AA, et al., *J Leukoc Biol.* 81(1):168-75. 2007
2. Balish E, Warner T. *Am J Pathol.* 160(6):2253-7. 2002
3. Larmonier CB, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Mar 17, 2011
4. Nenci A, et al., *Nature.* 446:557-61. 2007
5. Nishikomori R, et al., *Blood.* 103:4565-72. 2004
6. S Levine, et al., *Histopathol* 47; 508-516. 2005
7. van de Veerdonk FL, et al. *PNAS.* 107:3030-3. 2010
8. Mark T. Quinn Igor A. Schepetkin, *J Innate Immun* 1:509-526. 2009

F. 研究発表

論文

1. Kato I, et al., Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(2):329-31.
2. Roos D, et al., Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis.* 2010 Oct 15;45(3):246-65.
3. Moritake H, et al., C-MYC rearrangement may induce an aggressive phenotype in anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma: Identification of a novel fusion gene ALO17/C-MYC. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):75-8.

G. 知的財産圏の出現・登録状況、参考文献

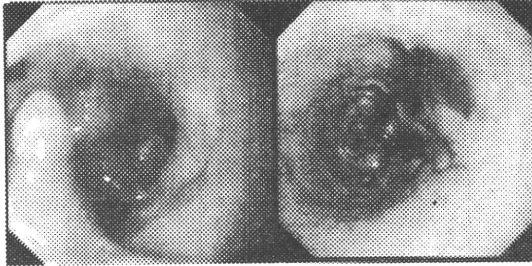
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

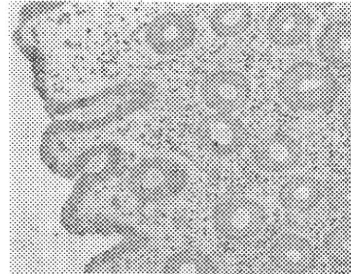
図1: NEMO colitisでの大腸内視鏡とその病理組織

1-1)

治療前の所見



1-2)



治療14ヶ月後の所見

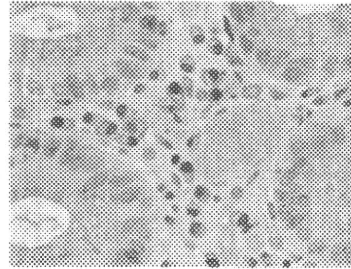
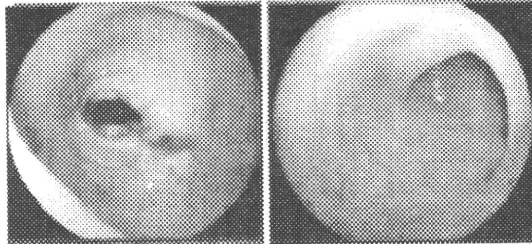


図2: CGD colitisでの大腸内視鏡とその病理組織

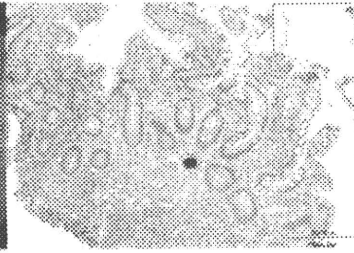
2-1)

症例1の治療前の大腸内視鏡所見



2-2)

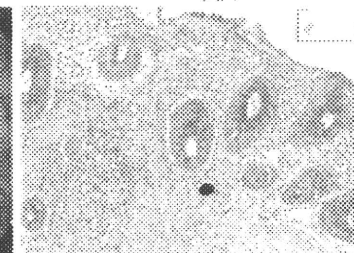
治療前



症例1の治療後の大腸内視鏡所見



治療後



小児腸管Behcet病に関する研究

研究分担者 鍵本 聖一 埼玉県立小児医療センター総合診療科 部長

研究要旨 小児腸管 Behcet 病 5 例について臨床的特徴を検討した。発症年齢は生後 11 日から 15 歳、男女比は 3 : 2。全例で発熱、腹痛、炎症反応上昇を呈し、外陰部潰瘍を特徴とした。癌症状を認めたものはなく、HLAB51 は 1 例、針反応 1 例、成長障害を 1 例に認めた。ステロイド、コルヒチン、サリドマイド、インフリキシブは有効であり、栄養療法、シクロスポリンと 5 ASA 製剤は無効であった。

A. 研究目的

小児腸管ベーチェット病は炎症性腸疾患の中で血管炎、深掘れ潰瘍、口内炎、陰部潰瘍を特徴とする特異な一群であり、HLAB51との関連等から遺伝子レベルでの炎症性疾患としてNEMO腸炎との類似性が疑われるが、小児での実態はほとんど不明である。当科の小児腸管Behcet病5例を対象にその臨床像について検討し、治療への反応性を総括した。

B. 研究方法

検討した小児腸管Behcet病は5例であり、カルテの臨床情報を基づき、発症年齢、男女比、臨床所見、炎症反応、内視鏡所見、組織所見、HLA、治療薬への反応性を検討した。ベーチェット病の診断は厚生労働省の診断基準不全型以上で、International Study GroupやMason and Barnes Criteriaを適用した。

（倫理面への配慮）

治療は臨床的必要性に基づいて行い、国内未承認薬（サリドマイド）は厚生労働省の薬監証明を獲得して輸入した。保険未承認薬（治療）とともに、使用に際しては保護者の書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

（1）患者背景

発症年齢は生後11日、1歳10カ月、8歳、9歳、15歳、男児2例、女児2例だった。

（2）臨床所見

発熱（38.5℃以上）と腹痛、口腔内アフタは全例に認め、紅斑や丘疹などの皮膚所見は4例に、明らかな針反応は1例に認めた。有痛性の陰部潰瘍は経過中に全例に認められたが病初期から存在するとは限らず、その出現がベーチェット病診断の契機となっていた。クローン病の特徴である低栄養や

成長障害は1例でのみ認めた。眼病変の合併は診断時点では認められなかった。

（3）臨床検査所見

白血球増多やCRPの高値が全例に認められた。HLA-A26を呈したものはなくB51を1例が有していた。

（4）内視鏡所見

病変部は回盲部3/5、盲腸・上行結腸3/5、横行結腸1/5、下降結腸2/5、S状結腸3/5にあり、既報よりS状結腸に多かった。厚い白苔を伴った打ち抜き潰瘍が単発または多発の深い潰瘍、アフタ性病変が特徴的で、敷居市場の変化や明らかな縦走潰瘍は認めなかった。

（5）組織学的所見

粘膜固有層への好中球を中心とする浸潤、間質のねじれを特徴とする炎症所見が著明であるが明らかな血管炎の所見は2例のみで認められた。血管周囲にはむしろ短各級の浸潤が強い傾向にあり、肉芽腫形成は認めなかった。

E. 結論

小児腸管ベーチェット病で成長障害が少なく、潰瘍は単発性、アフタを伴い特徴的な形態を呈し、回盲部とS状結腸に好発していた。組織は血管炎の所見に乏しく、好中球の浸潤と粘膜固有層のねじれが比較的目立った。有痛性の陰部潰瘍を契機に気づかれることが多く、臨床的にクローン病との鑑別も可能と考えられた。ステロイド、コルヒチン、サリドマイド、インフリキシブは有効であり、栄養療法、シクロスポリンと5ASA製剤は無効で、クローン病とことなる治療戦略を必要とする。+

G. 研究発表

1. 論文発表

岩間達，鍵本聖一．ランソプラゾールの内服により高ガストリン血症をきたした2症

例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 24
(1): 27-31, 2010.

鍵本聖一. 肝性脳症, 肝不全. 小児科診療
74(2), 2011.

2. 学会発表

馬場洋介、閑野将行、長田浩平、岩間達、
関島俊雄、鍵本聖一、岸本宏志蛋白漏出性
胃腸症の内視鏡像の検討 第113回日本小
児科学会学術集会 盛岡 平成22年4月
23-25 (日児誌114:389, 2010)

閑野将行、馬場洋介、長田浩平、岩間達、
関島俊雄、鍵本聖一 臨床像と病理組織所
見に乖離がみられた牛乳アレルギーの新生
児例 第113回日本小児科学会学術集会
盛岡 平成22年4月23-25日 (日児誌114:3
04, 2010)

馬場洋介、閑野将行、長田浩平、岩間達、
関島俊雄、鍵本聖一 重篤な臓器不全を呈
する疾患におけるチトクロームC測定の有
用性 第24回日本小児救急医学会 京都
平成22年5月28日 (日児救誌9:209, 2010)

鍵本聖一、関島俊雄、岩間達、馬場洋介、
長田浩平、閑野将行 臓器不全におけるミ
トコンドリア障害の診断と治療 第24回日
本小児救急医学会 京都 平成22年5月28
日 (日児救誌9:223, 2010)

岩間達、鳥羽山寿子、鍵本聖一 当初クロ
ーン病と診断し その2年後にベーチェット
病の診断に至った1例 IBD Club Jr 東
京 平成22年5月28日

岩間達、鳥羽山寿子、鍵本聖一 小児大腸
内視鏡検査の前処置についての検討 第37
回小児内視鏡研究会 東京 平成22年7月
3日

加藤隆生、岩間達、鳥羽山寿子、鍵本聖一
腸重積の診断が困難であった14歳男児例
第140回日本小児科学会埼玉地方会 浦和
平成22年9月11日

鍵本聖一 ミトコンドリアとアポトーシス
病態理解と治療のために 第9回浦安小児
医療懇話会 浦安 平成22年10月27日

岩間達、鳥羽山寿子、萩原真一郎、鍵本聖
一 小児腸管ベーチェット病3例の治療経
験 第11回 日本小児IBD研究会 大阪
平成23年2月13日

萩原真一郎、岩間達、鳥羽山寿子、鍵本聖

一 C-ANCA陽性の分類不能な腸炎の1例
第11回 日本小児IBD研究会 大阪 平成2
3年2月13日

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

NEMO 異常症についてのアンケート調査研究

分担研究者 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 岡本 彩子 国立成育医療研究センター臨床研究推進室
池野 恵子 国立成育医療研究センター臨床研究推進室

研究要旨

希少な外胚葉形成不全免疫不全症候群である NEMO 遺伝子異常症について、全国の施設に研究班で作成されたアンケート調査票を送付し、臨床情報を収集した。

回収された 14 例（男児 12 例、女児 2 例）の集計では、外胚葉形成不全、免疫異常症とそれに関連する感染症、炎症性腸疾患の合併が多いことなどは従来の報告に一致していたが、成長曲線では年齢相当の正常値からの大きなずれはみられず、またときに精神発達遅滞を呈する例があること、炎症性腸疾患に対して抗 TNF- α 抗体が用いられた 2 例がともに緩解していたことなど、いくつかの興味深い知見も得られた。

本研究で得られた所見は、診断規準を作成し、さらにそのバリデーションを行う、という今後の一連の作業の出発点として意義深いと考えられる。また、このような小児の希少疾患についての多施設共同臨床研究を支援することは、国立成育医療研究センターの使命に合致すると考えている。

A. 研究目的

国立成育医療研究センターでは、小児領域のさまざまな疾患分野に対応できる臨床研究のデータマネジメント・セントラルモニタリング体制の構築を目指して、データセンターを整備している。このような活動の一環として、希少な外胚葉形成不全免疫不全症候群である NEMO 遺伝子異常症について、全国の施設から種々の臨床情報を収集する。これによって、本邦における NEMO 遺伝子異常症についての実態を把握し、病態の解明などに役立てることが本研究の目的である。

B. 研究方法

一次調査で患者の存在が把握され、かつアンケート調査への同意が得られた全国の施設に研究班で作成したアンケートを送付し、基本的な患者情報のほか、臨床症状や合併症、および治療内容などの臨床情報、NEMO 遺伝子の変異について調査した。

（倫理面への配慮）

アンケートで調査した内容は、「疫学研究に関する倫理指針」にいう既存試料に該当し、患者が特定できるような個人情報は一切含まれない。ただし、調査の性格上、

遺伝情報を（匿名化したうえで）収集することになるため、この点について調査対象者に明示した。集計業務を担当する者は国立成育医療研究センターにおいて、個人情報の取扱いにかかわる教育（院内・院外の講習会など）への参加を義務づけている。また、収集したデータは外部のネットワークに接続しないイントラネットで管理している。

この他の面についても、国立成育医療研究センターの個人情報取り扱い規定を順守して情報管理を行っている。

C. 研究結果

1. 患者の一般的情報

回収された14例は、男児12例、女児2例で診断時年齢は中央値4歳4ヶ月（0ヶ月～12歳2ヶ月、不明1除く）、遺伝子診断時年齢は中央値4歳4ヶ月（2ヶ月～12歳2ヶ月、不明1除く）、調査時年齢は生存者の中央値11歳2ヶ月（5ヶ月～15歳11ヶ月）であった。

調査時において12例が生存し、2例が死亡している。死因はそれぞれエンドトキシンショック、肺高血圧クリーゼであった。

2. 診断根拠

14例全てにNEMO遺伝子変異がみられたが、変異部位はさまざまであった（図1）。死亡した2例の変異は、それぞれIVS3-Ex6のduplication、Ex4～10のdeletionである。

3. 発症時の臨床症状

歯牙欠損（85.7%）、発汗異常（57.1%）、毛髪異常（50.0%）、色素失調症様皮膚所

見（35.7%）などの外胚葉形成不全、免疫グロブリン異常（50.0%）、IgG2サブクラス欠損症（7.1%）、肺炎球菌感染症（42.9%）、抗酸菌感染症（28.6%）、ヘルペス属感染症（21.4%）、播種性BCG感染症（14.3%）、詳細不明の易感染性（14.3%）などの免疫異常症とそれに関連する感染症のほか、炎症性腸疾患（50.0%）の頻度が高かった。

この他、精神発達遅滞（28.6%）、難聴、自己免疫疾患（非感染性関節炎、ITP）、母親の習慣性流産がそれぞれ14.3%、大理石病は7.1%にみられた。

身長、体重については、年齢相当の正常値からの大きなずれはみられなかった（図2、図3；一部に造血幹細胞移植例を含む）。

4. 炎症性腸疾患合併例の検討

症例数は7例（男6、女1）で、発症時年齢は1歳～9歳3ヶ月（中央値4歳4ヶ月）であった（検査時に「炎症性」所見が不明瞭であった腸疾患例1例を含む）。

臨床症状としては、食欲不振（85.7%）、腹痛（71.4%）、頻脈（71.4%）、体重増加不良（57.1%）、発熱（42.9%）、下痢（42.9%）の頻度が高かった。肛門周囲膿瘍は28.6%にみられた。

消化管造影は4例（小腸3、注腸1）に施行されていた。粘膜表面びまん性変化・粗造と多発性びらん・潰瘍（75.0%）、偽ポリポーシス（50.0%）、敷石状所見（25.0%）、腸管の狭窄・短縮（25.0%）などの所見がみられた。

消化管内視鏡は7例に施行され、潰瘍形成（85.7%）、偽ポリポーシス（57.1%）、血管透過性消失（42.9%）、幽門狭窄（14.

3%)などがみられた。

消化管病理組織検査では、好中球、単核球、形質細胞、マクロファージなどの細胞浸潤を伴う慢性炎症所見のほか、肉芽、潰瘍、壊死、線維化などが散見された。

血液検査所見では、年齢相当の正常値に比して、白血球増加、血小板増加、CRP陽性の頻度が高く（いずれも85.7%）、軽～中等度の貧血も57.1%にみられた。

免疫機能検査では、IgGは全例が正常範囲（2例が一時的に低値）、IgMは低値から高値まで種々、IgAは5例が高値（一時的に高値の1例含む）を呈した。検査された範囲では、CH50、CD3およびCD19陽性細胞比率は正常～高値、CD4/8比は正常であったが、PHA、ConAによるリンパ球幼若化試験は2例が低反応であった。NK活性は検査された3例で低下していた。

5. 炎症性腸疾患に対する治療

7例のうち6例から回答が得られた。ステロイドは6例全例に使用されており、緩解、改善、無効がそれぞれ2例であった。ついでメサラジンが5例に用いられ、緩解2例、改善1例、無効2例であった。その他、抗TNF- α 抗体2例（緩解2例）、アザチオプリン2例（緩解1例、無効1例）、サラゾスルファピリジン、シクロスポリン、耐性乳酸菌製剤各1例（いずれも無効）が投与されていた。

6. その他の合併症

経過中に重症感染症（78.6%）、皮膚疾患（42.9%）、播種性BCG感染症（33.3%）を呈する例が多かった。この他、稀な合併症として、耳鼻科的（難聴、慢性副鼻腔炎、

中耳炎）、眼科的（弱視、白内障、網膜変性）合併症や脳形成異常、脳梗塞・てんかん発作、脳石灰化、肺高血圧、BOOP、肺石灰化、紫斑病、血管炎、水腎症、アトピー性皮膚炎、夜尿症などの記載があったが、原疾患との関連については不明である。

D. 考察

NEMO遺伝子異常症は、外胚葉形成不全免疫不全症候群のひとつであり、歯牙欠損、発汗低下、毛髪異常などの外胚葉形成不全と免疫不全（非定型抗酸菌感染症、ヘルペス感染症、肺炎球菌・インフルエンザ桿菌などによる重症感染症）を特徴とする。炎症性腸疾患の合併頻度も高く、腸管形成異常による腸管狭窄、短腸症候群のために発育不全を呈するとされている。破骨細胞機能低下によって大理石病を生じる例もある。しかしながらその頻度はきわめて稀で、本邦における実態は必ずしも明らかとはいえない。このような疾患においては、発症例の実態調査を行って臨床像を把握することが重要である。

今回のアンケート調査では、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、従来の報告に一致していた。

その一方で、成長曲線では年齢相当の正常値からの大きなずれはみられないこと、ときに精神発達遅滞を呈する例があること、また炎症性腸疾患例のみの調査ではあったが低IgG血症が少なく、高IgA血症が多いこと、T細胞数の異常はみられなかったが一部の例でリンパ球幼若化試験が低下していたこと、炎症性腸疾患に対して抗

TNF- α 抗体が用いられた2例がともに緩解していたことなど、いくつかの興味深い知見も得られた。

本研究で得られた所見は、診断規準を作成し、さらにそのバリデーションを行う、という今後の一連の作業の出発点として意義深いと考えられる。

今後は登録システムを整備して、前向きの症例収集システムを作成したり、調査結果をホームページその他の手段を用いて広く周知していくことによって、この稀な疾患の診療水準を向上させることができるのではないかと考えられる。

国立成育医療研究センターでは、これまで主に小児がん分野での多施設共同の臨床研究を中心としてデータセンター整備を進めてきた。本年度に行った NEMO 遺伝子異常症を対象とした全国調査の集計のような作業を通して、対象を他の疾患領域に広げていくことは、小児疾患のナショナルセンターの使命として重要と考えている。

E. 結論

NEMO 遺伝子異常症について、全国の施設に研究班で作成されたアンケートを送付し、臨床情報を収集した。

外胚葉形成不全、免疫異常症とそれに関連する感染症、炎症性腸疾患の合併が多いことなどは従来報告に一致していたが、成長や精神発達遅滞、免疫異常、治療などについて、若干の興味深い知見も得られた。

このような小児希少疾患についての多施設共同臨床研究を支援することは、国立成育医療研究センターの使命に合致すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

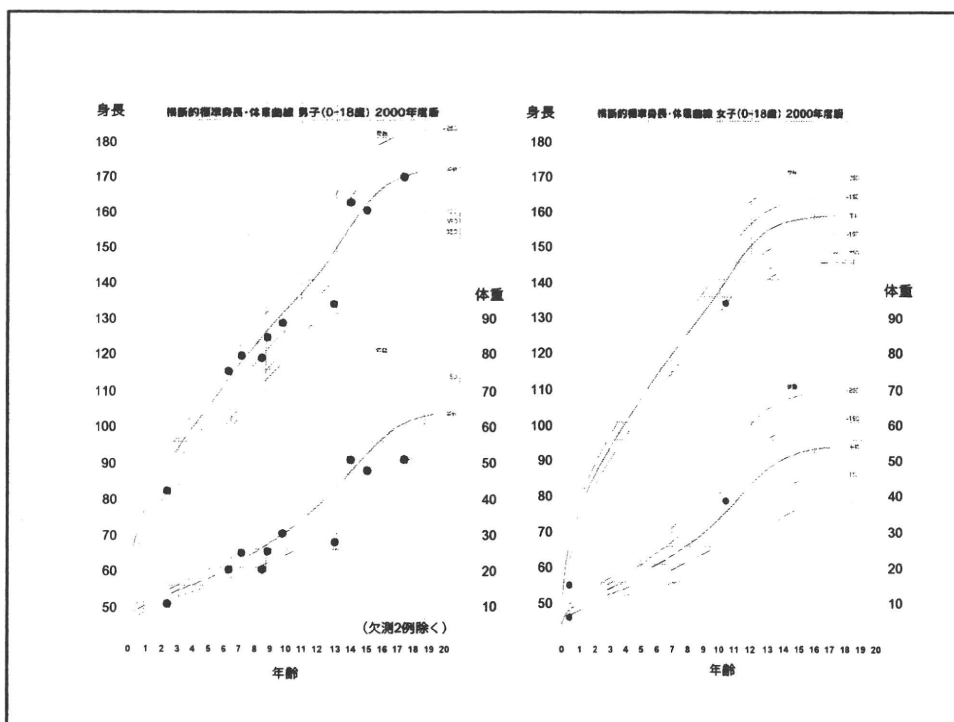
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

	診断時年齢	性別	NEMO変異	変異部位	FACS検査	染色体FISH
1	5歳	男	あり	A169P (505G->C)	不明	正常
2	7歳4ヶ月	女	あり	D406V (1217A->T)	未見	未見
3	4歳4ヶ月	男	あり	R182P (545G->C)	未見	未見
4	3歳1ヶ月	男	あり	L227P (680T->C)	未見	未見
5	9歳	男	あり	R175P (524G->C)	NEMO発現無し	未見
6	3歳11ヶ月	男	あり	Q348X (1042C->T)	不明	不明
7	4ヶ月	男	あり	1168insC	不明	未見
8	3歳0ヶ月	男	あり	D311E (C931->G)	CD8 reversion mos	未見
9	2ヶ月	男	あり	IVS3-Ex6 duplication	NEMO低下	未見
10	12歳2ヶ月	男	あり	IVS6-1G->C (769-1 G->C)	NEMO低下	未見
11	0ヶ月	女	あり	Ex4 to Ex10 deletion	未見	正常
12	不明	男	あり	R175P (524G->C)	未見	未見
13	10歳5ヶ月	男	あり	E315Q (943G->C)	未見	未見
14	11歳1ヶ月	男	あり	Q183H (549G->C)	不明	正常



厚生労働科学研究費補助金（難病疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 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 NF- κ B シグナル伝達分子の異常にて発症し、NF- κ B essential modulator (NEMO)の遺伝子異常が主な原因である。症状として外胚葉異常や易感染性、難治性炎症性腸炎など多彩な臨床症状を呈するが、本研究は NEMO 異常症の病態解析のため、全国医療機関へのハガキによる一次アンケートと小児免疫不全症専門医への個別依頼による掘り起こし調査にて全国 NEMO 異常症患者を把握し、これら結果をもとに実態調査票を送付して、12 医療機関から 14 名の NEMO 異常症患者実態調査票を回収した。また、同様の炎症性腸炎を呈する慢性肉芽腫症に関しても、現在、22 医療施設 36 症例に関して実態調査を行っている。本研究を進めることで自然免疫異常により発症する難治性腸炎の病態が明らかとなり、また、これら病態に対する最適な治療法（ガイドライン）が提案できるものと思われる。

A. 研究目的

外胚葉形成不全免疫不全症（anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency: 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群である。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、昨年来より NEMO 異常症など EDA-ID の実態調査を全国規模で行い、その詳細を明らかにするとともに、同様の炎症性腸炎を発症する慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease: CGD）の実態調査も併行して行い、自然免疫異常により発症する腸炎の病態機序を明らかにすることでこれら難治性腸炎に対する「治療ガ

イドライン」の策定を試みている。本年度は、一次アンケートにより得られた結果を元により詳細な情報が得られる二次調査を行い、その結果を解析した。

B. 研究方法

1) 二次実態調査の実施

昨年、全国の小児医療機関 1196 施設にハガキによる一次アンケートを送付し、612 施設よりアンケートに対する回答を得た。また、広く NEMO 異常症に関する実態調査を行うため、全国の小児免疫不全症を専門とする医師・研究者に対して個別の症例の掘り起こしを依頼した。そして、その結果を元に詳細な患者情報に関する二次実態調査を各医療機関に送付し、得られた結果を解析した。

2) 倫理面への配慮

上記、確定診断に至っている EDA-ID ならびに CGD 腸炎の対する実態調査を行うために、平成 22 年 1 月 4 日付けで国立成育医療センター内にある倫理審査委員会に必要書類を提出し、同年 3 月 10 日に実施に関

する承認を得た。また、各分担研究者に関しても所属する研究機関からの実態調査に対する承認を得ている。

3) 当研究で得られたデータ管理

一次及び二次調査により得られたデータの解析・管理に関しては、国立成育医療研究センター内で分担研究者の瀧本が責任をもって進めている。

C. 結果

1) 二次実態調査票は別紙にて示す。

2) EDA-ID に関しては全てが NEMO 異常症の症例で、全国から 14 症例が集まった。回答を頂いた先生は以下の通りである。

佐々木伸也、照井君典先生（弘前大）、前田美穂先生（日本医）、河合利尚先生（成育）、荒川浩一先生（群馬大）、河合朋樹先生（京大）、清原由起先生（阪大）、余田 篤先生（大阪医）、村田卓士先生（大阪医）、今井千速先生（新潟大）、唐川修平先生（広大）、竹谷 健先生（島根大）、高田英俊先生（九大）、水上智之先生（宮崎大）

詳細に関しては、分担研究者瀧本の報告書を参照して欲しい。

3) CGD に関しては、実態調査票を 22 医療施設 36 症例に対して送付し、現時点では 9 割を越える回答が返信されている。現在、さらに症例数を増やすこととその得られた実態調査票の解析を進めている。

C. 考案

今回の二次実態調査票の結果から、NEMO 異常症に関して種々のことが明らかになった。たとえば、一般に NEMO 異常症は外胚葉異常から成長障害をきたすと思われていたが、患児に著明な体格異常を認めず、外見的（身長等）には健常児と変わらないことや炎症性腸炎を発症した児へのステロイド治療は再発例が多く、生物製剤としての抗 TNF α 抗体（レミケード）が著

効することなどが示された。同時に、本研究のような遺伝子変異情報を含む全国の NEMO 異常症に関する実態調査は類を見ず、極めて貴重な研究で、今後の診断、治療において極めて重要な情報を提供すると思われる。現在、CGD 腸炎に関しても同様の解析を進めており、次年度には何らかの自然免疫異常に伴う難治性腸炎の治療ガイドライン（案）を策定したいと考えている。

D. 結論

全国の NEMO 異常症ならびに CGD 腸炎に関する実態調査を行い、NEMO 異常症に関してはデータの集積と解析を行った。また、CGD 腸炎に関しては、現在、データを集積している。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K: Material obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int* 57: 235-247, 2010.

2) Hirata Y Hamanaka S, Onodera M: Transactivation of the dopamine receptor 3 gene by a single provirus integration results in development of B cell lymphoma in transgenic mice generated from retrovirally transduced embryonic stem cells. *Blood* 115: 3930-3938, 2010.

3) Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, Onodera M, Mochizuki H, Hattori N, Urabe T: Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of

oligodendrocyte progenitors and enhances
regeneration of ischemic white matter
lesions in the adult mammalian brain. *J*
Cereb Blood Flow Metab 30: 299-310, 2010

2. 学会発表

小野寺雅史 遺伝子治療における我が
国と欧米の違い 第1回国際協力遺伝病
遺伝子治療フォーラム（特別講演），東
京，2011.1.26

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難病疾患克服研究事業）

分担研究報告書

NEMO 異常症における高頻度 reversion mosaicism について

研究分担者 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

研究協力者 平家 俊男 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授

河合 朋樹 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 医員

研究要旨 NEMO 異常症は外胚葉形成不全症に種々の免疫不全症を合併する原発性免疫不全症である。原発性免疫不全症では、異常細胞が正常化する reversion mosaicism が観察され、特に SCID、Wiskott-Aldrich 症候群でこれまで報告されてきている。当科で経験した NEMO 遺伝子イントロン3からエクソン6までの duplication mutation で発症した NEMO 異常症症例では、reversion mosaicism が見られたが、同症例の弟、ミスセンス変異1例の3症例で reversion mosaicism が同定された。さらに NEMO 異常症における reversion mosaicism の有無について、本邦の NEMO 異常症10症例へ拡大し検討したところ、9例で reversion がみられ、NEMO 異常症において高頻度に reversion mosaicism が認められることが判明した。

A. 研究目的

NEMO 異常症は粗な頭髪、歯牙異常、発汗低下などの外胚葉形成不全症に抗体産生系の異常、食細胞系の異常、NK 活性低下などの種々の免疫不全症を合併する原発性免疫不全症である。NEMO という NF- κ B 活性化に重要な分子の機能低下により免疫不全症を引き起こすだけでなく、関節炎、炎症性腸疾患を合併することが報告され、その病態の機序はまだ明らかにされていない。

我々は、NEMO 遺伝子イントロン3からエクソン6までの duplication mutation が原因で発症した NEMO 異常症において、reversion mosaicism が高頻度に起こっていることを報

告した (Nishikomori, Blood, 2004)。今回、同症例の弟、さらにミスセンス変異で発症した NEMO 異常症の1例で NEMO フローにより reversion mosaicism を同定した。この結果をもとに本邦での NEMO 異常症に同様の reversion mosaicism が存在するか解析し、NEMO 異常症の病態に如何に関与するか、その臨床的な意味づけを検討した。

B. 研究方法

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づいて、京都大学倫理委員会に承認を得たプロコ

ールに則り、患者よりインフォームドコンセントを得て、NEMO遺伝子解析を行った。

NEMO 遺伝子変異を、末梢血 cDNA 遺伝子解析で確認し、さらに前年度に確立した NEMO 活性測定により NEMO 活性低下を確認し、NEMO 異常症と診断した。

患者末梢血を用いて、まず細胞内 NEMO 染色をおこない、NEMO 発現低下が確認できるか検討した。さらに、NEMO フローにて発現低下が確認できない患者では、末梢血 cDNA をサブクローニング法にて変異 NEMO 遺伝子もしくは正常化 NEMO 遺伝子として判定して、reversion mosaicism 有無を検討した。また母由来の maternal transfusion を否定するため、患者末梢血を FISH 法にて母親の血球混入の可能性を検討した。

C. 研究結果

当科で診断に関わってきた NEMO 異常症で 10 症例中、3 症例 (duplication mutation 2 例、D311E) が NEMO フローにより NEMO 蛋白発現が低下していた。同 3 症例ではいずれも一部の細胞に NEMO 正常発現細胞が同定された。Maternal transfusion はいずれも否定的であった。他の 7 例はいずれも NEMO フローでは正常、異常の区別ができなかったため、サブクローニング法による cDNA の遺伝子解析で reversion の有無を検討した。いずれも検討可能であった症例では maternal transfusion は陰性であった。7 例中 6 例に reversion を認めた (A169P, R182P, R175P 2 症例, Q384X, 1167ins C) が、1 例は reversion を認めなかった (L227P)。

D. 考察

原発性免疫不全症において、一部の細胞が正常化する reversion mosaicism は報告されており、それに伴い免疫異常の軽減 (SCID) や炎症反応への寄与 (Omenn 症候群) が起こり臨床的な意義が報告されている。今回、NEMO 異常症において、10 例中 9 例という高頻度に reversion mosaicism を認めた。

臨床症状の検討では、NEMO 異常症の殆どで reversion を起こしており、陰性例との比較が困難であった。NEMO 腸管特異的コンディショナルノックインマウスによる IBD 発症との類推より、reversion と IBD 発症が関連するのではないかと仮説をたてたが、reversion 陽性 9 例中 6 例、reversion 陰性 1 例中 1 例に IBD を発症し、今回の検討では強い関連は認めなかった。

NEMO 異常症においてなぜ高頻度に reversion が起こるかであるが、1 つには NEMO 異常細胞より正常化細胞が分化・生存において優位であることが推測される。また NEMO 遺伝子には 99% 以上相同な偽遺伝子が存在し、偽遺伝子との組換えがおこり reversion がおこっている可能性が考えられる。この可能性については、reversion 細胞と reversion していない細胞を組換えの有無で比較することにより検討可能で、今後の課題である。

同一症例で経過をおえたのが 1 例のみ (duplication mutation) で reversion 発症と免疫能の変化については今後の検討課題であった。

現在 reversion を起こしている細胞の同定をおこなっている。

E. 結論

免疫不全症だけでなく炎症疾患を合併するNEMO異常症において、高頻度（10例中9例）にreversion mosaicismを合併することが判明した。IBDの関連を検討した結果では、末梢血におけるreversion mosaicismとIBDの発症は相関しなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakai, H., S. Ito, R. Nishikomori, Y. Takaoka, T. Kawai, M. Saito, I. Okafuji, T. Yasumi, T. Heike, and T. Nakahata, A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology* 49: 194-196, 2010

2. Kambe, N., T. Satoh, H. Tanizaki, A. Fujisawa, M.K. Saito, and R. Nishikomori, Enhanced NF-kappaB activation with an inflammasome activator correlates with activity of autoinflammatory disease associated with NLRP3 mutations outside of exon 3: comment on the article by Jeru et al. *Arthritis Rheum* 62:3123-3124, 2010

3. Kambe, N., Y. Nakamura, M. Saito, and R. Nishikomori, The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity. *Allergol Int* 59: 105-113, 2010

2. 学会発表

河合 朋樹, 西小森 隆太, 阿部 純也, 横

山 宏司, 井澤 和司, 田中 尚子, 酒井 秀政, 村田 祐樹, 八角 高祐, 平家 俊男. 外肺葉形成不全免疫不全症に高頻度にみられるリバージョンモザイクズの検討. 第113回小児科学会, 盛岡, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。