

- G. 研究発表
1. 論文発表
1. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, **Morio T**. Btk negatively regulates ROS production and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nature Immunol.* **13**:369-378, 2012.
 2. Jang SH, Lim JW, **Morio T**, Kim H. Lycopene inhibits Helicobacter pylori-induced ATM/ATR-dependent DNA damage response in gastric epithelial AGS cells. *Free Radical Biol. Med.* **52**:607-615, 2012.
 3. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, **Morio T**, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* (*in press*), 2012.
 4. Sato R, Iizumi S, Kim E-S, Honda F, Lee S-K, Adachi N, Koyama H, Mizutani S, **Morio T**. Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP-gene disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASp. *Int. J. Hematol.* **95**:299-310, 2012.
 5. Uchida Y, Matsubara K, **Morio T**, Kasawaki Y, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukawura T. Acute cerebellitis and concurrent encephalitis associated with parvovirus B19 infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* (*in press*), 2012.
 6. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Chae WJ, **Morio T**, Lee DH, Yang SH, Lee SK, Lee SK, Lee SK. Alleviation of rheumatoid arthritis by cell-transducible methotrexate upon transcutaneous delivery. *Biomaterials.* **33**:1563-72, 2012.
 7. Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, **Morio T**. Transducible form of p47phox and p67phox compensate for defective NADPH oxidase activity in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **417**:162-168, 2012.
 8. Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, **Morio T**, Mizutani S, Brusco A, Gatti RA. Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mutat.* **33**:198-208, 2012.
 9. Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, **Morio T**, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukuya T. Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother.* **52**:607-15, 2012.
 10. Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, **Morio T**, Ohga S, Nakamura H, Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S. Novel Mouse Xenograft Models Reveal a Critical Role of CD4+ T Cells in the Proliferation of EBV-Infected T and NK Cells. *Plos Pathogens.* **7**:e1002326, 2011.

11. Kato K. Kojima Y. Kobayashi C. Mitsui K. Nakajima-Yamaguchi R. Kudo K. Yanai T. Yoshimi A. Nakao T. **Morio T.** Kasahara M. Koike K. Tsuchida M.
Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection.
Int J Hematol. **94**:479-82, 2011.
12. Ishimura M. Takada H. Doi T. Imai K. Sasahara Y. Kanegane H. Nishikomori R. **Morio T.** Heike T. Kobayashi M. Ariga T. Tsuchiya S. Nonoyama S. Miyawaki T. Hara T. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan.
J Clin Immunol. **31**:968-76, 2011.
13. Nakajima K. Hayashi M. Tanuma N. **Morio T.**
An autopsy case of polymicrogyria and intracerebral calcification with death by intracerebral hemorrhage.
Neuropathology. doi: 10.1111/j.1440-1789. [Epub ahead of print]2011.
14. **Morio T.** Atsuta Y. Tomizawa D. Nagamura-Inoue T. Kato K. Ariga T. Kawa K. Koike K. Tauchi H. Kajiwara M. Hara T. Kato S.:
Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan.
Br. J. Haematol. **154**:363-372, 2011.
15. Asai E. Wada T. Sakakibara Y. Toga A. Toma T. Shimizu T. Imai K. Nonoyama S. **Morio T.** Kamachi Y. Ohara O. Yachie A.
Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patient.
Clin. Immunol. **138**: 172-7, 2011.
16. Takagi M. Shinoda K. Piao J. Mitsui N. Takagi M. Matsuda K. Muramatsu H. Doisaki S. Nagasawa M. **Morio T.** Kasahara Y. Koike K. Kojima S. Takao A. Mizutani S.
Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Like Disease With Somatic KRAS Mutation.
Blood. **117**:2887-90, 2011.
17. Shin MJ. Shim JH. Lee JY. Chae WJ. Lee HK. **Morio T.** Park JH. Chang EJ. Lee SK.
Qualitative and quantitative differences in the intensity of Fas-mediated intracellular signals determine life and death in T cells.
Int J. Hematol. **92**:262-70, 2010.
18. Seki M. Kimura H. Mori A. Shimada A. Yamada Y. Maruyama K. Hayashi Y. Agematsu K. **Morio T.** Yachie A. Kato M.
Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.
Pediatr. Int. **52**:e196-9, 2010.
19. Inoue H. Takada H. Kusuda T. Goto T. Ochiai M. Kinjo T. Muneuchi J. Takahata Y. Takahashi N. **Morio T.** Kosaki K. Hara T.
Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism.
Eur. J. Paediatr. **169**:839-44, 2010.
20. Okamoto K. Iwai Y. Ohhora M. Yamamoto M. **Morio T.** Aoki K. Ohya K. Jetten AM. Akira S. Muta T. Takayanagi H.
IkB ζ regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear receptors. *Nature.* **464**: 1381–1385, 2010.

21. 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*. **115**:3231-3238, 2010.
22. Oba D. Hayashi M. Minamitani M. Hamano S. Uchisaka N. Kikuchi A. Kishimoto H. Takagi M. **Morio T.** Mizutani S. Autopsy study of cerebellar degeneration insiblings with ataxia-telangiectasia-like disorder. 2010. *Acta Neuropathol*. **119**: 513-520, 2010.
23. Miyanaga M. Sugita S. Shimizu N. **Morio T.** Miyata K. Mochizuki M. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. **94**: 334-340, 2010.
24. 森尾友宏：分類不能型免疫不全症 Update. *Jpn.J.Clin.Immunol*. **35**:14-22, 2012.
25. 森尾友宏：分類不能型免疫不全症. 炎症と免疫 **19**:17-22,2011.
26. 森尾友宏：原発性免疫不全症における臨床遺伝学 T細胞系免疫異常症における遺伝子診療 家族性腫瘍 **11**:PA3,2011.
27. 森尾友宏：免疫疾患 先天性免疫不全症 小児科学レビュー **2010**:177-183,2011.
28. 水谷修紀、富澤大輔、森尾友宏、長澤正之、土井正三郎、菅原裕之：【臨床医学の展望】小児科学 先天性免疫不全症 日本医事新報 **4533**:59-68,2011.
2. 学会発表
1. Kuramitsu M, **Morio T**, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan Wang, , Masumi A, Mizukami T, Momose H, Takizawa K, Yamaguchi K, Ito E, Hamaguchi I. New Determination Method for Extensive Gene Deletions In Diamond-Blackfan Anemia. **The 52nd ASH Annual Meeting**. Orlando, Florida, USA. December 2010.
2. **Morio T**, Tomizawa D, Atsuta Y, Nagamura T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara S, and Kato S. Unrelated umbilical cord blood transplantation for patients with primary immunodeficiency in Japan. **The 52nd ASH Annual Meeting**. Orlando, Florida, USA. December 2010.
3. **Morio T**, Tomizawa D, Atsuta Y, Nagamura T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara S, and Kato S. Unrelated umbilical cord blood transplantation for patients with primary immunodeficiency in Japan. **XIVth meeting of the European Society for Immunodeficiencies**. Isutanbul, Republic of Turkey.October 2010.
4. **Morio T**. Btk Controls ROS Production and Apoptosis in Human Neutrophils. **XIVth meeting of the European Society for Immunodeficiencies**. Isutanbul, Republic of Turkey.October 2010.
5. **Morio T**. 臍帯血移植における免疫モ

- ニタリングと T 細胞免疫療法
Immunomonitoring and T-cell immunotherapy in CBT. 第 2 回 韓国-日本 臍帯血移植シンポジウム
The Second Korea-Japan Cord Blood Transplantation Symposium. Yokohama, Japan. September 2010.
6. **Morio T**, Terada N, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Matsumoto K, Azuma M, Mizutani S. PP-102-32 - Impaired CD4 and CD8 Effector Function and Decreased Memory T-cell Populations in ICOS-deficient Patients. **14th International Congress of Immunology 2010.** Kobe, Japan. August 2010.
 7. Honda F, Ikeda Y, Takahashi N, Lee S, Mizutani S, **Morio T**. WS/PP-034-04 - Btk controls ROS production and apoptosis in human neutrophil. **14th International Congress of Immunology 2010.** Kobe, Japan. August 2010.
 8. **Morio T**. Common variable immunodeficiency (CVID): Molecular basis of immunodeficiency.
The 2nd Symposium for PID in Asia. Chiba, Japan. February 2010.
 9. **森尾友宏**: 小児の免疫不全症と成人期の免疫不全症-診断と病態解析の Update-、第 1 回大阪免疫不全症セミナー、大阪、2012 年 2 月 10 日
 10. **森尾友宏**: 原発性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植療法、第 3 回移植後キメリズム解析研究会、東京、2012 年 2 月 2 日
 11. 渡辺恵理、渡辺信和、**森尾友宏**、安部泰子、原寿郎、中内啓光: 重症複合免疫不全症に対する前処置軽減臍帯血移植後の混合キメリズム病態の解析、第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 14 日-16 日
 12. **森尾友宏**: 分類不能型免疫不全症の病態解明へのアプローチ、第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会、東京、2011 年 9 月 17 日
 13. **森尾友宏**: 原発性免疫不全症候群、第 114 回日本小児科学会学術集会 教育セミナー、東京、2011 年 8 月 12 日
 14. 高木正稔、篠田邦大、朴今花、満生紀子、森 真理、松田和之、村松秀城、土居崎小夜子、長澤正之、**森尾友宏**、笠原善仁、小池健一、小島勢二、高尾明、OliveiraJoao B、水谷修紀: RAS associated ALPS like disease(RALD)の提唱、第 114 回日本小児科学会学術集会 教育セミナー、東京、2011 年 8 月 12 日
 15. **森尾友宏**: T 細胞系免疫異常症における遺伝子診療、第 18 回日本遺伝子診療学会大会、第 35 回日本遺伝子カウンセリング学会学術集会、第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会、京都、2011 年 6 月 16 日~19 日
 16. **森尾友宏**: 造血細胞移植後の体系的免疫能評価法、第 55 回三重大学造血細胞移植カンファレンス、三重、2011 年 2 月 4 日
 17. **森尾友宏**: 免疫不全症・免疫異常症の多様な姿: 診療の ABC から今後の展望まで、山梨血液感染症セミナー、山梨、2010 年 9 月 30 日
 18. **森尾友宏**: 原発性免疫不全症の診断と治療-その ABC と今後の展望-、三重免疫不全・感染症講演会、三重、2010 年 9 月 16 日
 19. **森尾友宏**: 移植医療におけるウイルス感染症対策: 迅速検出法と治療戦略の現状と展望、第 35 回群馬移植研究会、群馬、2010 年 5 月 26 日

20. 森尾友宏、富澤大輔、梶原道子、水谷修紀、熱田由子、加藤剛二、原寿郎、加藤俊一：日本における先天性免疫不全症に対する臍帯血移植成績、**第 113 回日本小児科学会学術集会**、岩手、2010 年 4 月 23 日～25 日

H. 知的財産権の取得状況

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

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

TREC, KREC, FACS を用いた Common variable immunodeficiency の新規亜群分類と
原因遺伝子の探索

研究分担者	今井 耕輔	防衛医科大学校病院医療情報部 副部長・准教授
		現・東京医科歯科大学大学院小児周産期地域医療学講座 准教授
研究協力者	野々山 恵章	防衛医科大学校小児科 教授
	釜江 智佳子	防衛医科大学校小児科 大学院生
	本間 健一	防衛医科大学校小児科 大学院生
	中川 紀子	防衛医科大学校小児科 大学院生

研究要旨：

Common variable immunodeficiency (CVID)は、低 γ グロブリン血症を呈する様々な原因遺伝子による疾患が含まれていると考えられ、大部分は原因不明であり、これまでも様々な亜群分類が試みられているが、簡便かつ予後に影響する合併症の予測に有用なものは未だ報告されていない。

H22-23年度にかけて、本研究において我々は、防衛医大に紹介のあった国内のCVID患者40例について、T cell receptor recombination excision circles (TREC)、および signal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC)の定量と、FACSを用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVIDの亜群分類を試みた。

その結果、TREC正常 sjKREC正常(A群：19例、48%)、TREC正常 sjKREC低下(B群：7例、18%)、TREC低下 sjKREC正常(C群：8例、20%)、TREC低下 sjKREC低下(D群：6例、15%)の4群に分類が可能であった。

FACS解析との関連では、sjKREC陰性群では全例でB細胞の低下を認めた。TREC陰性群では、CD4陽性細胞がCD45RO陽性に偏倚してナイーブT細胞の減少を示しており、メモリーB細胞も全例で低下していたため、T細胞機能の低下も反映しているものと考えられた。

臨床的には、D群では、合併症頻度が有意に高く、早期に発症するため、早期の根治治療（造血細胞移植）介入により、予後の改善を図ることが可能であると考えられた。また、近親婚患者2例（A群1例、D群1例）で、SNPチップと次世代シーケンサーを組み合わせた遺伝子解析を行い、それぞれ、9遺伝子、4遺伝子までホモの変異遺伝子を絞ることができた。現在、各亜群患者での解析を行っている。TREC、sjKRECを用いたCVIDの亜分類により、希少な近親婚患者から得られた候補遺伝子解析を他の患者に対して効率よく探索することが可能であると考えられた。

A. 研究目的

Common variable immunodeficiency (CVID)は低 γ グロブリン血症を呈する免疫不全症で、原発性免疫不全症の中ではもっとも多く認められる。自己免疫疾患、

リンパ組織の増大、悪性腫瘍等を合併する場合、予後が不良となることが報告されたが、原因遺伝子が明らかな例はごく少数であり、予後予測が困難であり、適切な治療法の選択が困難である。

そこで、TREC, KREC 解析、および FACS 解析により新規分類を行い、臨床経過、特に合併症との相関について検討し、患者病態に合わせた適切な治療法を選択できるようにすることを目的とした。

B. 研究方法

2005-2010 年に当科に紹介のあった国内低 γ グロブリン血症のうち、SCID, 乳児一過性低ガンマグロブリン血症、2 歳未満の例、HIGM(IgM>100), XLA(BTK 異常)を除いたいわゆる“CVID” 40 例を対象として検討した。

40 例全例で、TREC, KREC 解析、および FACS 解析を行い、臨床症状との相関を検討した。

更に、2 例の近親婚患者では、SNPChip を用いた homozygosity mapping による候補遺伝子領域解析を行い、該当する領域内遺伝子の exon 部分(周辺 intron を含む)を濃縮する遺伝子チップを作成し、次世代シーケンサー(Roche 454)にてシーケンスを行い、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、防衛医科大学校倫理委員会の承認済みであり、患者・家族・健常児からは十分な説明のもと、文書による同意を得ている。小児の採血は、医療上必要な採血時にごく少量を同時に採取した。

C. 研究結果

1) TREC, sjKREC による CVID の分類

今回の対象患者を TREC 陽性、陰性、sjKREC 陽性、陰性を組み合わせて 4 群に分けると、TREC 正常 sjKREC 正常(A 群: 19 例、48%)、TREC 正常 sjKREC 低下(B 群: 7 例、18%)、TREC 低下 sjKREC 正常(C 群: 8 例、20%)、TREC 低下 sjKREC 低下(D 群: 6 例、15%)となった(図 1)。

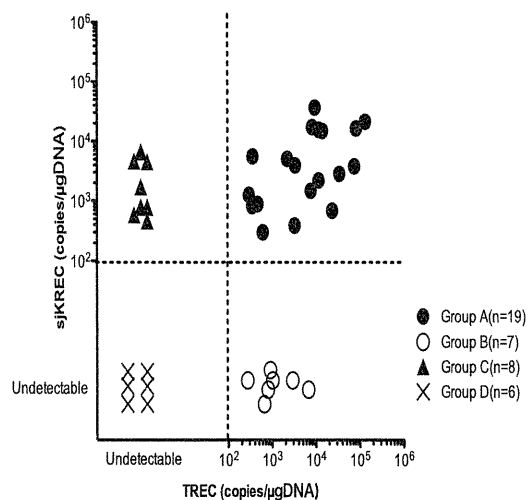


図 1 : CVID の亜群分類

2) CVID の亜群分類と臨床像との相関

日和見感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍といった合併症が一つでもある群では、一つもない群に比べ、生存率が有意に低いことが Chapel らにより示されている(Chapel et al, Blood, 2008)。そこで、TREC、KREC を用いた亜群分類と合併症の頻度との相関について検討した。

健常人の T 細胞新生能は年齢に応じて低下することが知られているが、CVID では、より低下するとされている。そのため、4 群間の年齢差について検討したが、有意差は認められなかった(A:

12.7±2.3, 2~30; B: 23.4±4.2, 6~39, C: 21.5±6.1, 4~52, D: 25.5±4.4, 15~46 歳, p>0.05)。しかし、合併症の頻度は、明らかに D 群で最も高く(0.98 イベント/10 年-患者)、C 群(0.63)、B 群(0.30)の順に低くなり、A 群(0.04)で最も低くなっていた(図 2)。

また、その傾向は、経時的に見ても明らかであり、C, D 群では日和見感染を多く認め、D 群ではより若年で見られること、自己免疫疾患は C 群で最も早期に見られ、D 群、B 群でも累積発症率が 30%以上であること、悪性腫瘍も A 群以外の患者では認められることが明らかになった(図 3)。全体の合併症としても 4 群間で有意に差が見られ(p=0.0313)、10 年および 30 年での累積発症率は、A: 5.3%/5.3%, B 14.3%/57.1%, C:

27.1%/63.5%, D: 33.3%/83.3% であった。D 群では 2 例が骨髄移植（造血細胞移植）を行い、1 例がカリニ肺炎で死亡しており、早期の根治療法の検討が必要であると考えられた。

以上の結果より、TREC,sjKREC を用いた CVID の亜群分類は、予後を知る上でも有用であり、早期に B,C,D 群であることがわかった場合、積極的に根治療法である骨髄移植（造血細胞移植）の検討を行うべきだと考えられた。

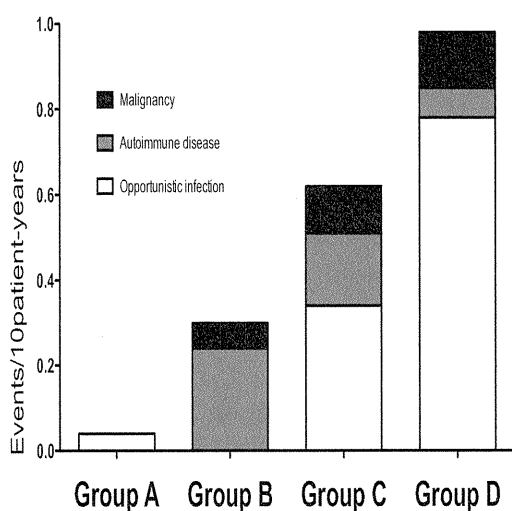


図 2 : CVID 亜群分類と合併症の頻度の相関

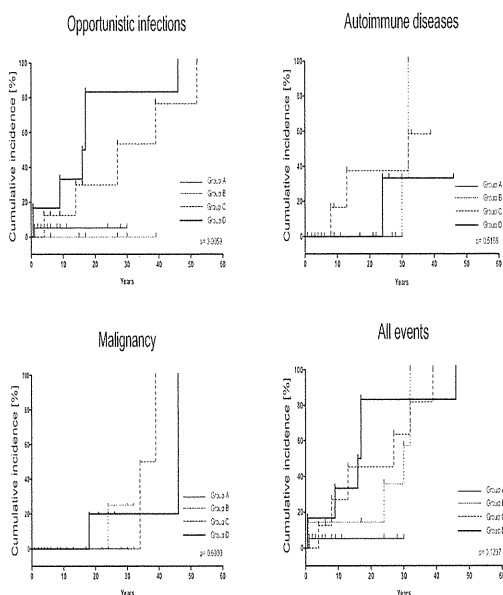


図 3 : CVID 亜群分類と合併症の頻度の経時的な検討

3) 近親婚患者での次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析

A 群の一例 (1984FM001)、および D 群の一例 (MA539M) が近親婚家系であることが明らかになったため、SNPchip を用いた homozygosity mapping による候補遺伝子領域解析を行い、該当する領域内遺伝子の exon 部分を濃縮する遺伝子チップを作成し、次世代シーケンサー (Roche 454) にてシーケンスを行った。

1984FM001 については、ホモの領域が約 400Mbp となり、861 遺伝子が含まれ、エクソン周辺領域は約 5.45Mbp となった。その中で、ホモの変異がある遺伝子は 36 個であり (dbSNP に掲載されているものを除く)、その変異部位に関しては、キャピラリーシーケンサー (ABI 3700) でダイレクトシーケンスを行った。さらに両親、非罹患同胞の DNA を解析することで、9 遺伝子に絞ることができた。

現在、この 9 つの遺伝子を病原遺伝子と考え、解析中である。

MA539M については、同様の手法で 8 親等婚であったため、4 遺伝子まで絞ることができ、現在解析中である。

また、両者で見られた候補遺伝子については、各群の患者でシーケンスを開始している。

D. 考察

今回の研究で、CVID が 4 群に分かれ、臨床症状、特に合併症との相関が見られることが明らかになった。さらに、近親婚家系患者の解析から、候補となる変異遺伝子を絞ることが可能になった。候補遺伝子を考える上でも、A 群については、V(D)J 再構成に異常がなく、T 細胞、B 細胞の新生能に影響のないと考えられる遺伝子、D 群の患者については、T、B 細胞新生能あるいは、DNA 二重鎖切断修復に関わる遺伝子に注目することで、解析のスピードを上げることが可能になった。また、各亜群に属する患者について、優先して候補遺伝子解析を行うことが可能になった点でも有益であると考えられる。

E. 結論

国内40例のいわゆる”CVID”患者について、TREC, sjKRECを用いて、4群に分類し、合併症との相関について検討した。D群では、合併症頻度が有意に高く、早期に発症するため、早期の根治治療（造血細胞移植）介入により、予後の改善を図ることが可能であると考えられた。また、TREC、sjKRECを用いたCVIDの亜分類により、希少な近親婚患者から得られた候補遺伝子解析を他の患者に対して効率よく探索することが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, **Imai K**, Nonoyama S, Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao X-D, and Miyawaki T.
Clinical and Genetic Characteristics of XIAP Deficiency in Japan.
J Clin Immunol. [Epub ahead of print] 2012.
2. Nakagawa N, **Imai K**, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsui N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S.
Quantification of kappa-deleting recombination excision 1 circles in Guthrie 2 cards for the identification of early B-cell maturation defects.
J Allergy Clin Immunol 128:223–225.e2, 2011.
3. Y Okura, M Yamada, I Kobayashi, I Santisteban, G Arredondo-Santisteban, Z Kato, A Iguchi, M Yoshida, O Ohara, N Nakagawa, **K Imai**, M.S Hershfield, T Ariga. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol*. 153: 675–676, 2011.
4. E Asai, T Wada, Y Sakakibara, A Toga, T Toma, T Shimizu, S Nampoothiri, **K Imai**, S Nonoyama, T Morio, H Muramatsu, Y Kamachi, O Ohara, A Yachie.
Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patients.
Clin Immunol 138: 172-177,2011.
5. Zhao M, Kanegane H, Kobayashi C, Nakazawa Y, Ishii E, Kasai M, Terui K, Gocho Y, **Imai K**, Kiyasu J, Nonoyama S, Miyawaki T.
Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry.
Cytometry B Clin Cytom. 80: 8-13, 2011.
6. 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. 115:3231-8 2010.

7. Aghamohammadi A, **Imai K**, Moazzami K, Abolhassani H, Tabatabaeiyan M, Parvaneh N, Nasiri Kalmarzi R, Nakagawa N, Oshima K, Ohara O, Nonoyama S, Rezaei N. Ataxia-telangiectasia in a patient presenting with hyper-immunoglobulin M syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 20:442-5, 2010.
8. Tsuge I, Kondo Y, Nakajima Y, Nakagawa N, **Imai K**, Nonoyama S, Oshima K, Ohara O, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Urisu A. Hyper IgM syndrome and complement C1q deficiency in an individual with systemic lupus erythematosus-like disease. *Clin Exp Rheumatol.* 28:558-60,2010.
9. Zhao M, Kanegane H, Kobayashi C, Nakazawa Y, Ishii E, Kasai M, Terui K, Gocho Y, **Imai K**, Kiyasu J, Nonoyama S, Miyawaki T. Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 80:8-13, 2010.
10. 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.* 14:E105-9, 2010.
- H. 知的財産権の取得状況
- 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

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

健常人ならびに分類不能型免疫不全症患者のリンパ球亜群
における Fc μ R レセプターの発現に関する研究

研究分担者 金兼 弘和 富山大学附属病院小児科 講師

研究要旨：

これまで古典的 Fc レセプターのひとつとして Fc μ R レセプター (Fc μ R) の存在が考えられていたが、分子生物学的には明らかではなかった。最近 Kubagawa らによって Fc μ R の cDNA が同定され、Fc μ R に対するモノクローナル抗体も作製された。彼らから抗体の供与を受け、臍帯血ならびに成人末梢血のリンパ球亜群における Fc μ R レセプターの発現をフローサイトメトリーにて調べた。成人ナイーブ B 細胞は overnight で Fc μ R の発現が増強したが、臍帯血 B 細胞では変化が認められず、また臍帯血制御性 T (Treg) 細胞は overnight で Fc μ R の発現が増強したが、成人 Treg 細胞では変化が認められなかった。臍帯血と成人末梢血でナイーブ B 細胞ならびに Treg 細胞は Fc μ R の発現様式が異なり、機能的に異なる可能性を示唆していると考えられる。

A. 研究目的

古典的 Fc レセプター (FcRs) として Fc γ RI/CD61、Fc γ RII/CD32、Fc γ RIII/CD16、Fc γ RI、Fc γ R/CD89 に加えて Fc μ R の存在が考えられていたが、分子生物学的にその存在は明らかではなかった。Kubagawa らは CLL B 細胞ならびに PMA で活性化した 697 プレ B 細胞株から得られた cDNA をレトロウイルス発現ベクターに挿入し、マウス T 細胞株 BW5147 に発現させて IgM と結合する cDNA を得た。この Fc μ R cDNA はすでに同定されていたヒト Fas アポトーシス抑制分子 3 (FAIM3/TOSO) と相同であった。また FCMR はマウスにおいてもヒトにおいても 1 番染色体上で PIGR ならびに FCAMR とクラスターを形成していた。今回の研究では、臍帯血ならびに成人末梢血のリンパ球亜群における Fc μ R の発現を調べることを目的とした。

(倫理面への配慮)
検体採取にあたっては文書による同意を

得た後に採取した。

B. 研究方法

臍帯血ならびに健常な成人末梢血から単核球を分離し、B 細胞、ナイーブおよびメモリー CD4⁺T ならびに CD8⁺T 細胞、NK 細胞、制御性 T (Treg) 細胞における Fc μ R の発現を Fc μ R に対するモノクローナル抗体 (Kubagawa 博士から供与) を用いてフローサイトメトリーにて解析した。また末梢血単核球を overnight で培養後の Fc μ R の発現の変化についても同様に解析した。

C. 研究結果

臍帯血 B 細胞における Fc μ R の発現は成人ナイーブならびにメモリー B 細胞に比べて発現が弱く、また overnight で培養後、成人 B 細胞は Fc μ R の発現増強が認められたが、臍帯血 B 細胞では発現増強が認められなかった。

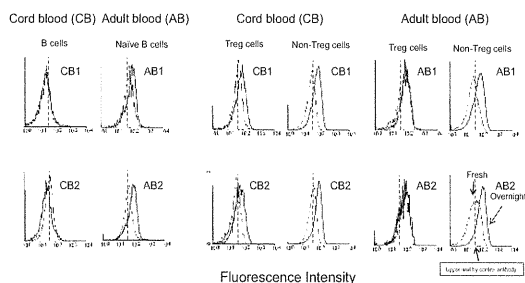
臍帯血 CD4⁺T 細胞、成人ナイーブならびにメモリー CD4⁺T 細胞における Fc μ R の発現はほとんど差がなく、また

overnight で培養後における FcμR の発現増強は同程度であった。CD8⁺T 細胞においても CD4⁺T 細胞と同様の結果であった。

NK 細胞においては臍帯血ならびに成人末梢血における FcμR の発現は同程度に弱く、overnight で培養後も発現増強はほとんど認められなかった。

臍帯血ならびに成人末梢血の Treg 細胞ならびに Non-Treg 細胞における FcμR の発現は同程度であったが、overnight で培養後、臍帯血 Treg 細胞は FcμR の発現増強が認められるが、成人末梢血 Treg 細胞ではその増強がほとんど認められなかった。

臍帯血ならびに成人末梢血 B 細胞由来の B 細胞ならびに Treg 細胞における FcμR の発現について下図にしめす。



D. 考察

臍帯血と成人末梢血においてナイーブ B 細胞ならびに Treg 細胞は表面マーカーでみると同様のように見えるが、FcμR の発現様式が異なり、機能的に異なる可能性を示唆している。

E. 結論

今回は臍帯血と成人末梢血における FcμR の発現についての検討であるが、今後は各年齢群の小児のリンパ球亜群における FcμR の発現について検討する予定である。またならびに分類不能型免疫不全症患者のリンパ球亜群（特に B 細胞）における FcμR の発現についても検討する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の取得状況

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

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

CVID における自己免疫疾患病態に関する研究及び CVID 患者会設立支援、
CVID 情報サイトの開設

研究分担者 松本 功 筑波大学大学院人間総合科学研究臨床免疫学 准教授
研究協力者 梅田 直人 筑波大学大学院人間総合科学研究臨床免疫学 大学院生

研究要旨：

分類不能型免疫不全症(Common variable immunodeficiency:CVID)は、2歳以上(多くは10代以降)に発症する低ガンマグロブリン(2クラス以上)血症で、同種血球凝集素、あるいはワクチンへの低反応を示し、既知の免疫不全症ではない疾患」と定義されている。CVID 患者の実態を調査し、現在不均一な疾患である CVID の発症機序からの亜群特定を試み、診断基準や新たな治療法の開発を目指す。CVID は、感染症とともに、自己免疫疾患(特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、他)や腫瘍性疾患を合併することが多く、それらの病態を探索していく。

A. 研究目的

CVIDにおける自己免疫疾患病態(自己免疫疾患の解析)、特に関節炎、自己抗体の関与

B. 研究方法

1次アンケートにて自己免疫症状を持つ患者群を抽出(下記にアンケート送付先を記載)

日本血液学会	487 施設
日本感染症学会	227 施設
日本リウマチ学会	458 施設

合計 1159 施設(重複削除後)

2次アンケートにて合併症について:脾腫:エコー・触診、消化器症状、関節炎、感染症(詳細)、合併症と感染症の関連や検査データについて:ツ反、ワクチン接種歴と抗体価、血液型(表及び裏試験)、自己抗体(抗核抗体、RF、その他)、リンパ球サブセット、HLAを確認し、疾患亜群の症状や免疫学的データと連動し、可能であれば自己抗体を測定。

C. 研究結果

・1次アンケートにて410施設より回答、71例登録。

・2次アンケートにて43施設中38施設から回答。71名中63名の二次情報。

基礎データとして199名の登録。

自己免疫疾患は全体で19%、40歳以上では36.7%に及んだ。

このうち初発症状で関節炎5例であった。総計で関節リウマチ5例、関節炎8例に認めた。それら患者群の各種シトルリン化自己抗体に関して、検討を考えている。

D. 考察 E. 結論

CVIDにおける自己免疫症状の詳細な報告経過はなく、疾患亜群の症状や免疫学的データと連動し、今後の方針を決定していく。またCVID症例も現在の年齢は20-40代に多くみられ、内科医とのリンクが必要。情報発信及び連携が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Minami R, Umeda N, Kanamori A, Ochiai N, Miyazawa K, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, Ito S and Sumida T: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4

- (STEAP4) is TNF α -induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* **22**:128-36,2012.
2. Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahiashi S, **Matsumoto I**, Sumida T. Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* **64**:162-72,2012.
 3. Tanaka Y, **Matsumoto I**, Iwanami K, Inoue A, Umeda N, Tanaka Y, Sugihara M, Hayashi T, Ito S, Sumida T. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4(STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **30**:99-102. 2012.
 4. Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, **Matsumoto I**, Sumida T. Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Mod. Rheumatol.* [Epub ahead of print] 2011.
 5. Akashi N, **Matsumoto I**, Tanaka Y, Inoue A, Yamamoto K, Tanaka Y, Umeda N, Hayashi T, Goto D, Ito S, Sekiguchi K, Sumida T. Comparative suppressive effect in models of autoimmune arthritis by tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib. *Mod. Rheumatol.* **21**:267-275, 2011.
 6. Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, **Matsumoto I**, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, Tsuchiya N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **63**:755-763, 2011.
 7. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, **Matsumoto I**, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Toll-like receptor 7(TLR7) SNPs in the 3' untranslated region and intron additively contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *Arthritis Res. Ther.* **13**: R41, 2011.
 8. Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Horikoshi M, Hayashi T, **Matsumoto I**, Ito S, Taniguchi S, Sumida T. Activation of natural killer T cells by α -carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **164**: 236-247, 2011.
 9. Tsuboi H, Wakamatsu E, Iizuka M, Nakamura Y, Sugihara M, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Goto D, Ito S, **Matsumoto I**, Sumida T. Importance of serine727 phosphorylated STAT1 in IFN γ -induced signaling and apoptosis of human salivary gland cells. *Int J Rheum Dis.* **14**:86-91, 2011.
 10. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, Ito S, Hayashi T, **Matsumoto I**, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Cumulative Association of Eight Susceptibility Genes with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Female Population. *J Hum Genet.* **56**:503-507, 2011.
 11. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Nakamura Y, **Matsumoto I**. Functional role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmunity Reviews.* **9**:615-617,2010.

12. Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, **Matsumoto I**, Ito S, Sumida T.
Inhibition of transforming growth factor- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease in mice.
Clin. Exp. Immunol. **160**:394-402,2010.
13. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, **Matsumoto I**, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N.
Replication of association between *FAM167A(C8orf13)-BLK* region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis.* **69**:936-7, 2010.
14. Chen Q, Muramoto K, Masaaki N, Ding Y, Yang H, Mackey M, Li W, Inoue Y, Ackermann K, Shirota H, **Matsumoto I**, Spyvee M, Schiller S, Sumida T, Gusovsky F, Lamphier M.
A novel antagonist of the prostaglandin E(2) EP(4) receptor inhibits Th1 differentiation and Th17 expansion and is orally active in arthritis models.
Br J Pharmacol. **160**:292-310, 2010.
15. Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, **Matsumoto I**, 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. **159**:1-10, 2010.
- 著書
1. 松本功 関節リウマチにおける Th17 細胞と抗 IL-17, 23 抗体療法 最新医学社 in press. 2012.
2. 松本功 関節リウマチ診療 update IL-17 阻害は有効か? 内科 南江堂 in press. 2012.
3. 松本功: 薫風吹く膠原病診療—臨床を駆ける進歩の風—シェーグレン症候群 内科 107:595-598,2011.
4. 松本功: 関節リウマチにおける自己抗体の病態への関与 リウマチ科 45: 215-218, 2011.
5. 井上明日香、松本功、住田孝之: TIARP による炎症性サイトカインの産生抑制 臨床免疫・アレルギー科 55:167-172 ,2011.
6. 松本功: K/BxN マウス-血清移入関節炎- *Clinical Calcium* 21: 261-266, 2011
7. 松本功: 関節リウマチを疑ったら 診断治療の update と鑑別すべき膠原病—シェーグレン症候群— *medicina* 48:199-202, 2011.
8. 松本功: 生物学的製剤の副作用: *Cochrane データベースより RA trends* 3:8-9, 2011.
9. 松本功: 関節リウマチにおける Th17 細胞の意義 リウマチ科 46: 102-108, 2011.
10. 松本功、岩波慶一、田中陽子、井上明日香、田中勇希、梅田直人、住田孝之: 解糖系酵素に対する自己免疫応答と関節リウマチ 日本臨床免疫学会雑誌 34: 456-463, 2011.
11. 松本功 トップランナーに聞く 関節リウマチの発症メカニズム解明とその制御機構を追い求めて 最新医学 131: 2575-2579,2011.
12. 松本功 関節リウマチを疑ったら 診断治療の update と鑑別すべき膠原病—シェーグレン症候群— *medicina in press*.2011.
13. 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 文光堂 30-34, 2010.
14. 松本功 多発性筋炎/皮膚筋炎 COLOR ATLAS 膠原病・リウマチ 改訂第2版 住田孝之編集 診断と治療社 100-105,

- 2010.
15. 松本功 再発性多発軟骨炎
GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版、小池隆夫、住田孝之編集、診断と治療社、123-126、2010.
16. 明石直嗣、松本功、住田孝之 関節リウマチ治療におけるイマチニブの可能性 分子リウマチ治療 3:179-182, 2010.
17. 松本功、井上明日香、田中陽子 関節炎における TNF α -induced adipose related protein (TIARP) リウマチ科 44:354-360, 2010.
18. 松本功、井上明日香、田中陽子、明石直嗣、岩波慶一、住田孝之 TNF \cdot 誘導分子 TIARP と自己免疫疾患 Mebio 27:68-75,2010.
19. 住田孝之、坪井洋人、飯塚麻菜、中村友美、松本功 M3R 反応性 T 細胞とシェーグレン症候群 Mebio 27:84-93, 2010.
20. 松本功 膠原病—病態への新たなアプローチと治療展開— 関節リウマチの分子標的と制御 最新医学 65:960-964, 2010.
21. 松本功 実験的関節炎に対するリボゾームを用いた抗原特異的治療戦略 リウマチ科 43:385-393,2010.
- F. 健康危険情報
該当なし
- H 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許
1. 特願 2011-094835 号 “環状シトルリン化グルコース-6-リン酸イソメラーゼペプチドおよび関節リウマチ症診断方法”

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に対応する内科における診療体制の構築を目指して

研究分担者 田中敏郎 大阪大学大学院医学系研究科
呼吸器・免疫アレルギー内科学講座 准教授

研究要旨:

全国アンケート調査から、56名の成人型分類不能型免疫不全症患者が内科へ通院しており、ほとんどが成人発症の患者であり、小児科からの内科への転科は1名と、進んでいない実態が明らかとなった。成人型分類不能免疫不全症では、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併頻度が高く、病像が複雑となり、総合的な診療を要することも示された。成人型分類不能型免疫不全症患者の予後を改善するためには、早期発見、早期治療、合併症のモニタリングとその対応が必須であり、今後、内科医への啓発活動、内科医のためのガイドライン作成、診断及び治療のための支援体制（相談窓口）、専門施設やネットワークの構築等の対策を講じる必要があると考えられた。

A. 研究目的

分類不能型免疫不全症(CVID)を含め多くの原発性免疫不全症は、小児科医が診療に当たっており、厚生労働省原発性免疫不全症班を基盤として、本邦の小児患者に対応する診療体制は充実している。しかし、CVIDの大半は成人であることに加えて、40歳代以降の発症もあり、内科通院中の患者の実態及び診療体制について明らかでない。本研究では、全国調査、自験例、文献より、その問題点を抽出し、成人型CVIDに対する診療体制の構築を目指す。

B. 研究方法

CVIDに関する全国調査(日本血液学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会教育研修施設1159診療科へのアンケート一次調査→43診療科33施設からのCVID患者情報の収集)、当院での自験例、pubmed文献検索により、問題点を明らかとした。

C. 研究結果

1. 全国調査から

アンケート調査時において、内科へ通院中のCVID患者数は56名で、その内訳は、血液関連内科27名、リウマチ関連内科18名、感染症関連内科3名、一般内科8名で、1施設

でも、最大3名であった。ほとんどの患者は、成人発症であり、小児科からの転科は1名のみであった。一方、現在小児科へ通院中の98名の患者において、15歳以上65名、20歳以上54名(最高齢65歳)であり、小児科から内科への転科が進んでいない状況が明らかとなった。

また、CVIDは、自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併することが示されているが、アンケート調査により、本邦での、自己免疫疾患の合併が19%、悪性腫瘍の合併が10%と、特に40歳以上では、それぞれ、36.7%、22.4%と増加する事が明らかとなった。

2. 自験例より

阪大病院免疫アレルギー内科では、伴性無ガンマグロブリン血症(XLA)3例、CVID1例、高IgM症候群(HIM)1例、IgA欠損症1例通院中であった。XLAの1例は、多発性関節炎を合併し、ステロイド剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、生物学的製剤の治療に抵抗し、また原因不明の高アンモニア血症を合併し、内科、小児科、整形外科、消化器外科による集中治療を要した。また他1例では、壊疽性膿皮症とともに血小板低下を合併し、病像把握や治療のため、皮膚科、形成外科、免疫内科、血液内科、精神科で構成される医療チームにて診療

に当たったが、患者は、脳梗塞を合併し死亡された。小児科から転化の HIM 例においても、多関節型若年性特発性関節炎を合併しており、ガンマグロブリンの補充とともに、ステロイド剤、ブレデニンとネオオールの加療を要している。以上の経験で、原発性免疫不全患者の診療には、小児科と内科の連携が必須であり、また合併症により、専門家により構成される医療チームによる診療が必要なことを痛感した。

D. 考察

成人領域の原発性免疫不全症として、CVID、IgA 欠損症、伴性無ガンマグロブリン血症、IgG サブクラス欠損症、補体欠損症、遺伝性血管性浮腫など挙げられ、今後予後の改善に伴い内科へ通院する患者が増加するものと予測される。本調査により、成人で発症した CVID 患者は内科が窓口となっているが、小児期発症の CVID 患者の内科への転科は進んでいない。また、CVID 患者を診療している施設、科においても、最大 3 名であることより、内科初診の場合、CVID の診断に時間を要しているものと予想される。CVID の予後改善には、早期診断、早期治療、合併症に対する早期の対応が必須であり、一般内科医への啓発活動や内科医のためのガイドライン作成等により、CVID の周知度を向上させるとともに、内科における原発性免疫不全症の診療専門施設の充実、小児免疫不全症専門医、施設との強力な連携ネットワークの構築が必要と考えられた。

CVID を含め成人原発性免疫不全患者では、感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、肉芽腫、アレルギー性疾患を合併する事が多く、病像が複雑となり、総合的な診療が要求される。合併症対策に対する EBM はほとんどなく、現状では、症例報告の文献検索に頼らざる得ない状況にあるが、診断、病像理解、治療のための支援体制(相談窓口)の設置が望まれる。

E. 結論

成人型分類不能型免疫不全症患者の予後を改善するためには、早期発見、早期治療、合併症のモニタリングとその対応が必須であり、今後、内科医への啓発活動、内科医のためのガイドライン作成、診断及び治療のための支

援体制(相談窓口)、専門施設やネットワークの構築等の対策を講じる必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. S Kitaba, H Murota, M Terao, H Azukizawa, F Terabe, Y Shima, M Fujimoto, **T Tanaka**, T Naka, T Kishimoto, I Katayama. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 180:165-176,2012.
2. **T Tanaka**, T Kishimoto. Immunotherapeutic implication of IL-6 blockade. *Immunotherapy.* 4:87-105, 2012.
3. **T Tanaka**, M Narazaki, T Kishimoto. Therapeutic targeting of the interleukin-6 receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 52:199-219,2012.
4. Ogata A, **Tanaka T**. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic autoimmune diseases: current perspectives and future directions. *Int J Rheumatol.* in press.2012.
5. Y Katada, **T Tanaka**. Raynaud's phenomenon affecting the tongue. *N Engl J Med.* in press.2012.
6. **T Tanaka**, T Kishimoto. Immunotherapy of tocilizumab for rheumatoid arthritis. *J Clin Cell Immunol.* S6-001, 2011.

7. **T Tanaka**, 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 Progress).
Nova Science Publishers. Inc. Chapter. 4 61-72, 2011.
8. A Ogata, A Morishima, T Hirano, Y Hishitani, K Hagihara, Y Shima, M Narazaki, **T Tanaka**.
Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.
Ann Rheum Dis. 70:1164-1165, 2011.
9. S Nishida, T Kawasaki, H Kashiwagi, A Morishima, Y Hishitani, M Kawai, T Hirano, T Ishii, K Hagihara, Y Shima, M Narazaki, A Ogata, Y Oka, T Kishimoto, **T Tanaka**.
Successful treatment of acquired hemophilia A, complicated by chronic GVHD, with tocilizumab.
Mod Rheumatol. 21:420-422,2011.
10. Y Shima, T Tomita, T Ishii, A Morishima, Y Maeda, A Ogata, T Kishimoto, **T Tanaka**.
Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis.
Mod Rheumatol. 21:436-439,2011.
11. M Narazaki, K Hagihara, Y Shima, A Ogata, T Kishimoto, **T Tanaka**.
Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis.
Rheumatology (Oxford) 50:1344-1346,2011.
12. **T Tanaka**, M Narazaki, T Kishimoto.
Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett. 85*:3699-3709,2011.
13. **T Tanaka**, K Hagihara, Y Shima, M Narazaki, A Ogata, A Kumanogoh.
Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, for the treatment of autoimmune disorders. *Drug Develop Res. 72*:717-732,2011.
14. T Hirano, N Ohguro, S Hohki, K Hagihara, Y Shima, M Narazaki, A Ogata, K Yoshizaki, A Kumanogoh, T Kishimoto, **T Tanaka**.
A case of Bechet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab.
Mod Rheumatol. [Epub ahead of print]2011.
15. **T Tanaka**, K Hagihara, Y Hishitani, A Ogata.
Tocilizumab for the treatment of AA amyloidosis. *Amyloidosis-An insight to disease of systems and novel therapies* edited by Isil Adadan Guvenc. Chapter 11 pp155-170.
INTECH Open Access Publisher. Croatia.
16. A Ogata, N Umegaki, I Katayama, A Kumanogoh, **T Tanaka**.
Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab.
Joint Bone Spine. [Epub ahead of print]2011.
17. A Ogata, 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- γ synthesis by tuberculosis antigens. *Mod Rheumatol*. **20**:130-133,2010.
18. **T Tanaka**, 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. *Rheumatology*. (Oxford) **49**:824-826, 2010.
19. K Hagihara, I Kawase, **T Tanaka**, T Kishimoto. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol*. **37**:1075-1076,2010.
20. **T Tanaka**, I Kawase, T Kishimoto. Reply to interleukin-6 as a target in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. **62**:745-746, 2010.
21. Y Shima, Y Kuwahara, H Murota, S Kitaba, M Kawai, T Hirano, J Arimitsu, M Narazaki, K Hagihara, A Ogata, I.Katayama, I Kawase, T Kishimoto, **T Tanaka**. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology*. (Oxford) **49**:2408-2412, 2010.
22. M Narazaki, M Segarra, X Hou, **T Tanaka**, X Li, G Tosato. Oligo-guanosinenucleotide induces Neutropilin-1 internalization in endothelial cells and inhibits angiogenesis. *Blood*. **116**:3099-3107, 2010.
23. Y Oji, Y Oka, S Nishida, A Tsuboi, M Kawakami, T Shirakata, K Takahashi, A Murao, H Nakajima, M Narita, M Takahashi, S Morita, J Sakamoto, **T Tanaka**, I Kawase, N Hosen, H Sugiyama. WT1 peptide vaccine induces reduction in minimal residual disease in an Imatinib-treated CML patient. *Eur J Haematol*.**85**:358-360, 2010.
24. **T Tanaka**, A Ogata, M Narazaki. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*.**6**:843-854, 2010.
2. 学会発表
1. 萩原圭祐、森島淳仁、菱谷好洋、河合麻理、有光潤介、平野亨、嶋良仁、檜崎雅司、緒方篤、田中敏郎 Taqman array による TCZ 治療患者の病態解析: Fox-P3 と CTLA-4 は治療後の MMP-3 と相関する 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011年7月 神戸
2. 檜崎雅司、菱谷好洋、森島淳仁、河合麻理、平野亨、萩原圭祐、嶋良仁、緒方篤、田中敏郎 トシリズマブにより軽快した難治性多発性筋炎の2症例 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011年7月 神戸
3. 有光潤介、萩原圭祐、緒方篤、河合麻理、菱谷好洋、平野亨、嶋良仁、檜崎雅司、田中敏郎 NSAIDs 服用関節リウマチ患者におけるセレコキシブ切り替えによる小腸粘膜障害の検討 第55回日本