

#### 4. 考察

これらのトピックス、我々の経験した症例から、以下の様に考察した。

慢性肉芽腫患者に見られる炎症制御のための活性酸素産機構に関しては、

- 1) 細胞内の産生が重要。
- 2) 単球での産生が重要。
- 3) ある程度のポピュレーションが必要であることが示唆された。

慢性肉芽腫症に見られる過剰な炎症の治療として、現状ではステロイドや抗サイトカイン療法が中心である。これらは、感染のリスクを高める一面もあるため、過剰な炎症の機序をより詳細に解析し、感染増悪のリスクを高めない炎症制御治療の開発が望まれる。

#### 5. 結論

慢性肉芽腫症患者には、易感染性と炎症制御の異常の両面が存在するが、どのような活性酸素の産生機構異常が炎症制御に関連するかを検討した。

#### 文献・学会発表

1. Iguchi A, Kawamura N, Kobayashi R, Takezaki S, Ohkura Y, Inamoto J, Ohshima J, Ichikawa M, Sato T, Kaneda M, Cho Y, Yamada M, Kobayashi I, Ariga T. Successful reduced-intensity stem cell transplantation from unrelated cord blood in three patients with X-linked severe combined immunodeficiency. *Bone Marrow Transplat.* 24 January 2011; doi:10.1038/bmt.2010.338
2. Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 208:

235-249, 2011

3. 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; for the Japanese Cord Blood Bank Network. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol* 154, 363-372, 2011.
4. 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*, in press
5. Yamada M, Okura Y, Suzuki Y, Fukumura S, Miyazaki T, Ikeda H, Takezaki S, Kawamura N, Ariga T. Somatic mosaicism in two unrelated patients with X-linked chronic granulomatous disease characterized by the presence of a small population of normal cells. *Gene* in press.

#### 学会発表

1. 山崎康博、大倉有加、竹崎俊一郎、山田雅文、小林一郎、有賀 正。乳児期にアスペルギルス肺炎を発症し死亡した X-CGD の 1 例。2011. 1. 22 先天性免疫不全症研究会 福岡
2. 山崎康博、大倉有加、竹崎俊一郎、山田雅文、小林一郎、有賀 正。新生児期に多発性肝膿瘍を発症した X 連鎖性慢性肉芽腫症の 1 例。2011. 12. 3 食細胞機能異常症研究会 東京

慢性肉芽腫症腸炎 (CGD colitis) 3 例の経過

研究分担者 布井 博幸 宮崎大学医学部小児科教授

研究協力者 水上 智之 唐澤 直希 宮崎大学小児科

**研究要旨**：慢性肉芽腫症腸炎 (CGD colitis) は、CGD の合併症として多く、近年の新しい抗生物質や抗真菌剤の登場、日常生活指針の指導や、重症感染の予防に加えて重要になってきている。CGD は免疫不全症に関わらず CGD colitis のような過炎症性疾患を伴う事から、活性酸素が炎症を惹起するとともに、一方で炎症抑制にも関わっているのではないかという研究も進んでいる。今回我々は、腸炎症状を疑わせる症状が無く、全身のスクリーニングにて発見された CGD colitis 症例を 3 名経験し、大腸ファイバーおよび生検組織の結果と経過を、文献的報告を踏まえ考察し、報告する。

#### A. はじめに

慢性肉芽腫症 (CGD) は原発性免疫不全症候群の中でも最も多い疾患の一つである。近年抗真菌剤の進歩が著しく、骨髄移植や遺伝子治療を含め治療法の確立が期待されている。しかし、CGD では、炎症性病変、非乾酪性肉芽腫（食道、胃、膀胱など）や慢性腸炎、SLE 様症状などの症候が持続的に認められ、治療計画にも大きな影響を及ぼしている。炎症性腸疾患様病態は CGD 患者の約半数に合併し、非連続性、肉芽腫形成に富み、クローン病に類似している。抗菌物質は無効だが、ステロイドや免疫抑制剤など免疫調整療法を行うと、多くの場合で症状が改善するとされている。

今回は消化器症状ではほとんど気付かれず、全身のスクリーニングで発見された 3 症例の治療経過について報告する。

#### B. 研究方法

患者：【症例 1】：21 歳男性、生後 3 か月で痔瘻、1 歳で髄膜炎反復、その後も 4 歳でリンパ

節腫脹、7 歳で肺炎に罹患し、gp91-phox 欠損慢性肉芽腫症、McLeod syndrome と診断されている。8 歳の時肝部分切除術を施行され、11 歳の時当科転院となった。19 歳両肺野の肺アスペルギルス肉芽腫と診断され、治療軽快退院された。退院後は ST 合剤および VRCZ 内服継続し症状発現なく全身状態良好で経過した。しかし、CRP 4.51 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。不明熱の精査の一環として大腸ファイバー検査を行い、アフタ性腸炎と診断され、上部消化管もカプセル内視鏡で検査された。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、ペンタサ 1500mg/d X3、プレドニゾロン 2mg/kg から開始し、現在 4mg まで減量中である。

【症例 2】：24 歳男性、1 歳ごろに慢性肉芽腫症の診断を受け、以後は繰り返す肺炎や膿瘍などで肺葉切除などの加療を受けていた。IFN- $\gamma$  皮下注射を導入されも頸部に膿瘍形成を繰り返した。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ると

いう事で、精査のため大腸ファイバー検査が行われ、CGD腸炎と診断され、ペンタサ2250mg/d が投薬されている。

【症例3】：20歳男児、症例2の弟、生後6ヶ月より蜂巣織炎反復、1歳時に慢性肉芽腫症と診断される。10歳時虫垂炎の手術、13歳時左下肺野に真菌性肉芽腫症、14歳肛門周囲膿瘍と痔瘻の根治術、16歳右耳下介部リンパ肉腫、17歳頸部リンパ節切除、18歳痔瘻再発。下痢なし、腹痛無し。ほとんど休む事はない。CRP陰性であったが、痔瘻再発したため大腸ファイバー検査が行われ、ペンタサ2250mg/d X3を続けている。外来観察中右側肺肉芽腫と同時に肝左葉に肉芽腫病変を認め、抗生剤、抗真菌剤にて、肺肉芽腫は軽快するも、肝肉芽腫は縮小せず、肝左葉摘出術を行った。

### C. 結果

【症例1】：消化管所見：胃カメラで咽頭、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。その後は、カプセル内視鏡により観察された。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。回腸末端に血管透視不良な粘膜域あり。回腸末端にびらん数個あり、盲腸から直腸にかけてアフタが多発している。1年後大腸ファイバー検査を行った。回腸末端には異常なし、盲腸はリンパ濾胞が目立つ、盲腸のリンパ濾胞が目立つ。上行結腸にはアフタを数個認める。横行結腸からS状結腸まではリンパ濾胞が目立つ部分もあるが、アフタなどの以上所見は認めない(図1)。直腸にポリオーブを2個認めた。

大腸生検組織検査：初回病理所見は回腸末端、盲腸周辺、下行結腸の小アフタ部位では、粘膜

下層を中心とし表層近傍に至るリンパ濾胞様の炎症細胞集簇を認める。横行結腸左側とS字状結腸および直腸のアフタ部位では、明らかな肉芽腫形成は認めないが、微小な類上皮細胞様細胞の集簇を切り込み切片には認める。明らかな病原微生物の存在や、悪性所見を認めない。

1年後の大腸生検組織：肉芽腫性炎症は認めず、潰瘍性変化の部位には好中球の陰焔上皮への浸潤が認められる程度であった(図2)。

【症例2】：消化管所見：回腸末端にはわずかにびらんあり、また同部の粘膜は絨毛構造が破壊されており、インジゴ撒布すると通常の絨毛構造よりは小さなうろこ状様の粘膜がみられる。盲腸から直腸にかけてはわずかにアフタが散見される。また黄色の小顆粒状の色素沈着を認める、盲腸と直腸のアフタが最も多く、他の部位はわずかにみられる程度。また上記の沈着の程度は直腸にいくにしたがって増強しており、直腸で最も強い。下行結腸やS状結腸のアフタは通常観察では非常に観察しづらいが、NBIを用いると周囲に紅軍を伴うアフタが容易に観察可能となる。アフタの配列に規則性はない。

1年後：回腸末端には異常所見なし、盲腸から直腸まで、リンパ濾胞の増生は認めるが、アフタ、糜爛は認めない(図1)。直腸にポリオーブを1個認める。

大腸生検組織所見：回腸末端の小アフタでは、腸上皮断片のみで、粘膜組織を認めない。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、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。盲腸孔付近のアフタに小さな肉芽腫性炎症病巣を認めますが、全体的にびらんや高度な活動性炎症を認めない。PAS染

色で微生物を認めない。

**1年後の大腸生検組織**：回腸末端に小さな類上皮細胞腫を認めるが、真菌、細菌感染はZiehl-Neelsen, PAS 染色では認められない。泡沫状組織球をほとんどの標本に認める(図2)。

**【症例3】：消化管所見**：回腸には異常はみられず。盲腸から直腸の背景粘膜は全体的に黄褐色調。盲腸から直腸まで多発するアフタを認める。アフタはS状結腸下部から直腸にかけては大きくなっている。しかし配列には規則性はない。直腸中下部には黄色調の顆粒状の粘膜(色素沈着様)もある。

**1年後の所見**：回腸には異常所見認めず。回腸末端から生検、盲腸粘膜は正常色でリンパ濾胞が目立ち、アフタをわずかに散見する。上行結腸からS状結腸は黄褐色だが、前回より正色調に近い。血管透見性を認める。直腸ではアフタが多発している(図1)。そのサイズはS状結腸株から直腸にかけて大きくなっており、直腸のアフタは白斑の黄色調に顆粒状の粘膜を認める。直腸中下部には黄色調の顆粒状の粘膜(色素沈着様)もある。

大腸生検組織検査では、回腸末端の小アフタでは寸断下された粘膜上皮があり、粘膜下層は浮腫と弱いリンパ球の浸潤が認められる。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プラズマ細胞や好中球の浸潤を伴っている部分がある。下行結腸のアフタでは、リンパ濾胞に小さな肉芽腫性炎症病巣を認め、S状結腸のアフタでは、小さく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(1)。

**1年後**：肉芽腫を回腸末端で認め、粘膜下層に泡沫状のマクロファージ(foamy macrophages)の集族も認める(図2)が、そ

の程度はやや少なくなっている。

#### D. 考察

約1年前、3症例はいずれもはっきりとした消化器症状も無く、不明熱ないしは、全身のスクリーニングの一環として大腸ファイバー検査が施行された。その結果、非連続性多発性アフタ病変と症例1では胃の竹節状病変が認められ、クローン病の病初期の多発性アフタ期に相当し、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める活動期と考えられた。約1年間のペンタサ投与により、多発性アフタの消失、内視鏡的に血管透見像の回復した状態になっていた。

CGD患者では約半数に過剰炎症症候群を呈し、1) 刺激下でL-8産生がより長く(4時間後で)2-3倍も正常好中球より増加している(2)、2) 正常者では、活性酸素種がカスパーゼ1の活性化を抑制するため、活性酸素の産生できないCGD患者の方が多量にIL-1 $\beta$ を産生する(3)など、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。

3症例ともに大腸の至る所に、また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3では初回大腸バイオプシーで下行結腸に、また症例2は治療1年後回盲部に小さく肉芽腫性炎症病巣と多核巨細胞が認められている。泡沫状のマクロファージはM-CSF+IL-6+IFN- $\gamma$ で誘導され、更に未知のサイトカインでTouton Giant Cellが誘導されてくると考えられている(4)。CGD colitisでは軽症時にも多数の泡沫状のマクロファージを誘導し、少量のLanghans多核巨細胞や異物巨細胞が症例2、3でも見られることにより、Langhans多核巨細胞や異物巨細胞の誘導するM-CSF+IL-6+IFN- $\gamma$ を主体として、GM-CSF+IFN- $\gamma$ +IL-3, GM-CSF+IL-4+IL-3などのサ

イトカインが腸管局所での産生 (図 3) されているのではないかと考えられる (4)。

CGD colitisでは、メサラミン投与で軽快する症例から、ステロイド・免疫抑制剤併用療法に反応乏しい難治性のものまで幅広く、最近では、Infliximab (IFX) 投与にて改善した症例報告はある。国内では現在症例調査、病理組織の解析などされており、症例に応じた治療法など治療ガイドライン作成作業が進められている (厚生労働省難治性疾患克服研究事業 「外胚葉異形成免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成」 研究班)

図 1. 大腸ファイバー所見

図 2. 大腸生検病理検査

矢印は瀰漫性の泡沫状のマクロファージ (foamy macrophages) を示している。

参考文献：

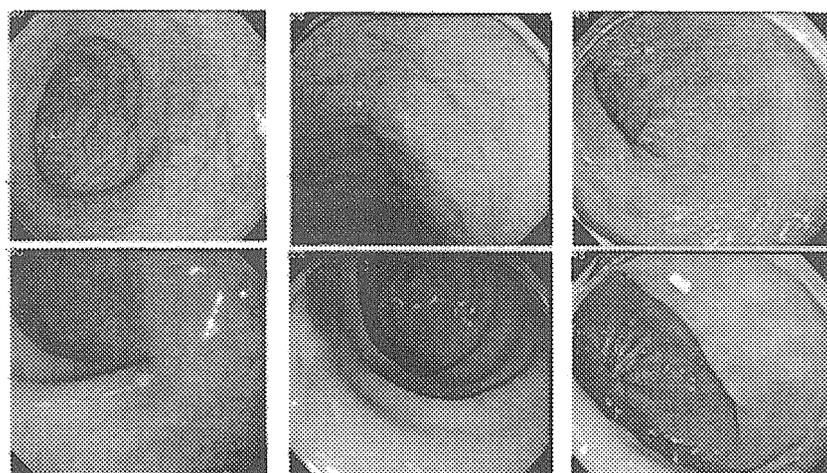
1. S Levine, et al., *Histopathol* 2005, 47; 508-516
2. Julie A. et al., Lekstrom-Himes, *J Immunol* 2005,174; 411-417
3. van de Veerdonk FL, et al. *PNAS*. 2010,107:3030-3
4. Mark T. Quinn Igor A. Schepetkin, *J Innate Immun* 2009,1:509-526

G. 研究発表

H. 知的財産圏の出現・登録状況、参考文献

なし

図1: 内視鏡所見

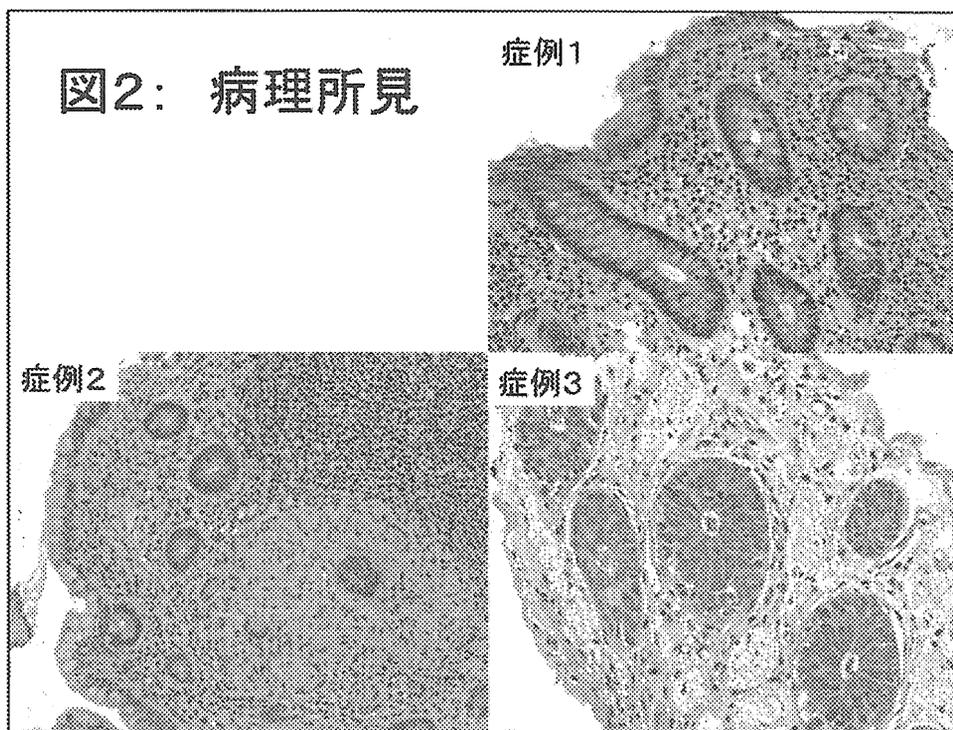


症例1

症例2

症例3

図2: 病理所見

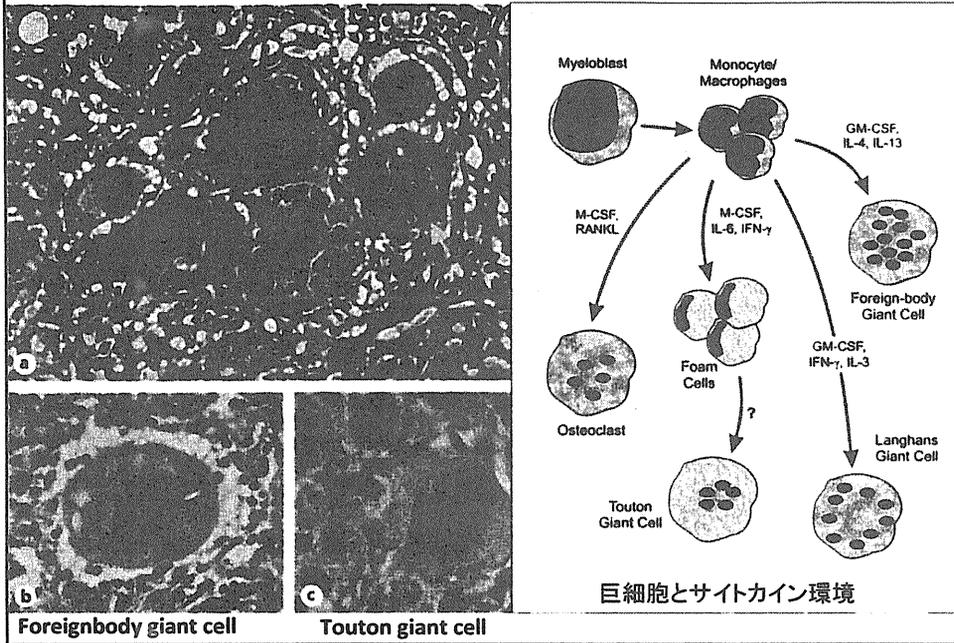


症例1

症例2

症例3

図3: 肉芽腫組織で認められるランゲハンス巨細胞と異物巨細胞



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

慢性肉芽腫症に合併する腸炎についてのアンケート調査研究

研究分担者 瀧本 哲也 国立成育医療研究センター臨床研究センター  
臨床研究推進室長

研究協力者 飯野 弘美 国立成育医療研究センター臨床研究推進室

**研究要旨**

希少な先天性免疫不全症のひとつである慢性肉芽腫症（CGD）に合併する腸炎について、全国の施設に研究班で作成したアンケート調査票を送付し、臨床情報を収集した。

全国の 17 施設から、36 例（男 34、女 2）の CGD 患者について回答が得られた。このうち腸炎の合併がみられたのは 25 例（男 23、女 2）であり、腸炎発症年齢は 1 歳 5 ヶ月～39 歳 9 ヶ月（中央値 4 歳 8 ヶ月）であった。遺伝子変異の検索がなされた CGD 患者 34 例中 31 例（91%）で gp91 - phox 欠損型がみられた。症状としては発熱、下痢、腹痛、体重増加不良などが多く、白血球増加、貧血、および消化管内視鏡検査や病理組織検査で肉芽腫性の慢性腸炎所見がみられた。治療は潰瘍性大腸炎・クローン病に準じて行われることが多く、CGD 患者の 20 年生存率は  $83.4 \pm 9.3\%$  であったが、腸炎合併例と非合併例とで差はみられなかった。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の臨床研究について、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いる。このような活動の一環として、本年度は慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease; CGD）に合併する腸炎について、全国の施設から収集した臨床情報の集計を行う。これによって、本邦における慢性肉芽腫症腸炎についての実態の解明を行うことが本分担研究の目的である。

**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調査票を送付し、臨床症状、合併症、検査所見、治療内容、転帰などの臨床情報、および遺伝子変異などの項目について調査した。

（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を受けている。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た。

## C. 研究結果

### 1. 患者の一般的情報

全国の17施設から、36例（男34、女2）のCGD患者について調査票が回収された。調査時年齢は2歳0ヶ月～42歳4ヶ月（生存者の中央値11歳7ヶ月）であった。このうち経過中に腸炎の合併がみられたのは25例（男23、女2）であり、腸炎発症年齢は1歳5ヶ月～39歳9ヶ月（中央値4歳8ヶ月）であった。

### 2. 遺伝子変異の部位

遺伝子変異が検索されたCGD患者34例中、31例（91%）でgp91-phox欠損型がみられ、全て男児であった。この他、p22-phox、p67-phox、p47-phox欠損型が各々1例ずつみられ、後者の1例のみ女児であった（表1）。

### 3. CGD腸炎発症時の臨床症状・検査所見

調査時の身長、体重を図1に示す。平均身長、体重よりやや小さい例が多かったが、少数例を除いて-2SDを下回ることはなかった。

腸炎を合併した例の臨床症状では、37.5℃以上の発熱（68.0%）、下痢（76.0%）、腹痛（59.1%）、体重増加不良（56.5%）、食思不振（34.8%）、粘血便（32.0%）の頻度が高かった。ただし、腹痛と食思不振はどちらも1例を除いてすべて「軽度」であった。閉塞性イレウスを呈したのは1例のみ（4.0%）であった。

検査所見では、10000/ $\mu$ L以上の白血球増加が60.9%、貧血が39.1%にみられた。消化管内視鏡検査は20例に施行されていた。粘膜浮腫（60.0%）、糜爛（50.0%）、血管透見像（45.0%）、潰瘍形成（40.0%）、易出血性（25.0%）、隆起性病変（20.0%）、微小出血斑（15.0%）の他、幽門部括約筋弛緩、十二指腸粘膜発赤・白苔、アフタ様発赤、haustra消失、慢性胃炎、炎症性ポリープ散在、癒痕が各々1例ずつ（5.0%）みられた。

腹部CTは6例に施行され、腹管膜リンパ節腫大が2例、腫瘍性病変（肉芽腫疑い）が1例、小腸腸管壁肥厚および腹膜の輝度亢進が1例にみられたが、明瞭な異常がみられない例も2例あった。

腹部超音波は4例に施行され、腸管膜リンパ節腫大が2例、腸管粘膜の浮腫・壁肥厚が2例、結腸の拡張が1例にみられた。消化管造影を実施していたのは1例にとどまり、粘膜表面びまん性変化・粗造、多発性糜爛・潰瘍、haustra消失、腸管の狭窄・短縮などの所見が観察された。

この他、便培養が施行された2例では各々Klebsiellaと腸球菌が1例ずつ検出され、またリンパ節生検を実施した1例では肉芽腫所見がみられた。

腸管の病変部の病理組織検査は20例で

実施されていた。このうち所見不明の1例を除く19例では、肉芽腫(80.0%)、マクロファージ浸潤(60.0%)、好中球浸潤(40.0%)、リンパ球浸潤(40.0%)、好酸球浸潤(35.0%)、単核球浸潤(35.0%)、杯細胞減少(25.0%)、陰窩膿瘍(25.0%)、形質細胞浸潤(20.0%)がみられたほか、陰窩膿瘍、goblet cell depression、慢性十二指腸炎像、アフタ様発赤がみられた例もあった。

CGD 腸炎非合併例も含めた、調査時点でのCGD患者の転帰は生存31例(腸炎合併例では22)、死亡5例(腸炎合併例では3)であった。CGD患者の20年の粗生存率は $83.4 \pm 9.3\%$ であった。ただし、腸炎合併例( $85.9 \pm 9.9\%$ )と非合併例( $85.7 \pm 13.2\%$ )との間に差はみられなかった(図2)。

#### 4. CGD 腸炎に対する治療(表2)

腸炎に対する投薬内容では、メサラジン投与例が最も多く72%、投与開始年齢中央値は5歳9ヶ月であった。効果は緩解3、改善10、無効5で、特に発熱に有効であった例が多かった。ステロイドは44%の例に投与され(投与開始年齢中央値2歳5ヶ月)、緩解1、改善8、無効1で、下痢に有効な例が多かった。また、何らかのプロバイオティクスは40%に投与されていたが(投与開始年齢中央値4歳4ヶ月)、改善4、無効5、不明1で、有効性は前2者に比して劣る印象であった。この他、サラゾスルファピリジン(12%)、シクロスポリン、ミゾリビン、デキサメタゾンパルミチン酸エステル、エレンタールなどが4%(1例)に投与されていた。

同種骨髄移植は10例(40%)に施行され(施行年齢中央値7歳3ヶ月)、転帰は緩解6、死亡2、治療中1、不明1例であった。

#### D. 考察

慢性肉芽腫症は、NADPH酸化酵素の異常によって好中球の活性酸素産生障害が生じ、乳児期より肉芽腫形成を特徴とする重症細菌・真菌感染症を反復する先天性免疫不全である。特に最近では、炎症性腸疾患症状を呈する(CGD腸炎)例も広く知られるようになってきた。今回の調査結果は、本邦におけるCGD腸炎の実態解明に役立つものと考えられる。

CGDの遺伝形式には、X連鎖性劣性遺伝と常染色体劣性遺伝が知られており、男児に発症するgp91-phox欠損型が約4分の3を占める。この病型は、常染色体劣性遺伝のp22-phox、p47-phox、p67-phox欠損型より重症で予後不良とされるが、実際にはgp91-phox欠損型であっても重症感染症を反復する症例から、重症感染症に数回罹患したのち以後は反復しない軽症例まで存在する。今回の調査でも、大部分が伴性遺伝のgp91-phox欠損型であったが、臨床症状は必ずしも重症とはいえず、重症度が多彩であることを思わせた。また、成長遅延がみられるとされるが、今回の検討では必ずしも該当しなかった。少数例では有意に体格が小さかったが、ステロイド長期投与による影響との鑑別は困難である。

今回調査したのは腸炎に限定した症状であるため、反復性感染、多発性肉芽腫、膿瘍などのCGDに特徴的な症状は挙がっていないが、白血球増加、貧血がみられ、消

化管内視鏡検査や病理組織検査では肉芽腫性の慢性腸炎に矛盾しない所見が得られた。

治療に関して、CGD に対して一般的に用いられる ST 合剤の予防内服やインターフェロニン $\gamma$ 投与がなかったのは、腸炎合併例が対象という調査の性格によるものと思われる。腸炎に対する治療としてはメサラジン、ステロイドの使用頻度が高く、潰瘍性大腸炎・クローン病に準じて治療がなされ、また一定の効果が得られているものと思われた。一方、腸内細菌叢のアンバランス改善、腸管のバリア機能の向上、腸粘膜での IL-6、IL-8、インターフェロニン $\gamma$ 産生の抑制などの効果を期待してプロバイオティクスも投与されているが、その効果は必ずしも良好ではないようである。

近年、造血幹細胞移植に大きな進歩がみられ、国内の CGD 患者の移植成績も向上している。今回の調査でも腸炎合併例のうち 10 例に造血幹細胞移植が実施され、6 例に緩解が得られていた。また、腸炎合併例と非合併例とで粗生存率に差がみられなかったのも、移植を含めた治療によって、CGD の治療成績自体が向上してきたためと思われる。もちろん、それでもなお救命できなかった例は存在する。現在、国立成育医療研究センターで計画されている遺伝子治療の確立によって、CGD 患者の治療選択肢はさらに広がっていくものと期待される。

昨年度の NEMO 遺伝子異常症や、本年度の CGD 腸炎の全国調査の集計を通して、国立成育医療研究センターで希少疾患を対象とした多施設共同臨床研究を支援することは、小児疾患のナショナルセンターの

使命としても重要と考えている。

## E. 結論

CGD 腸炎の実態について、研究班で作成されたアンケート調査票を用いて全国調査を行った。17 施設から回答が得られた。

大部分が gp91 - phox 欠損型で、発熱、下痢、腹痛、体重増加不良などの症状、白血球増加、貧血、および消化管内視鏡検査や病理組織検査で肉芽腫性の慢性腸炎所見がみられた。治療は潰瘍性大腸炎・クローン病に準じて行われることが多く、腸炎合併例と非合併例とで 20 年生存率に差はみられなかった。

## 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

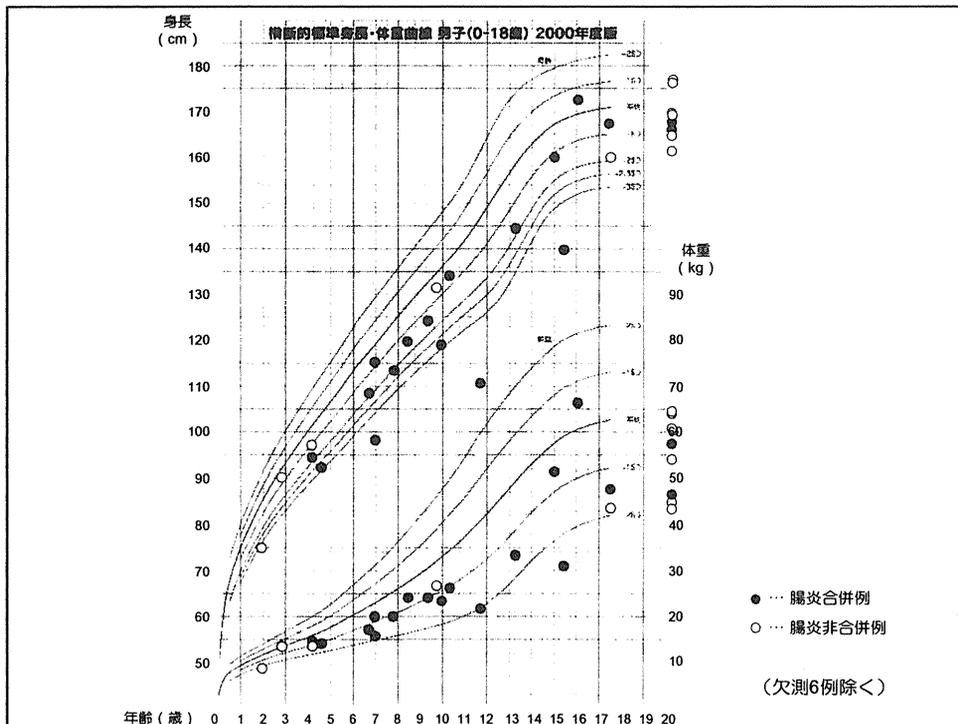
### 2. 実用新案登録

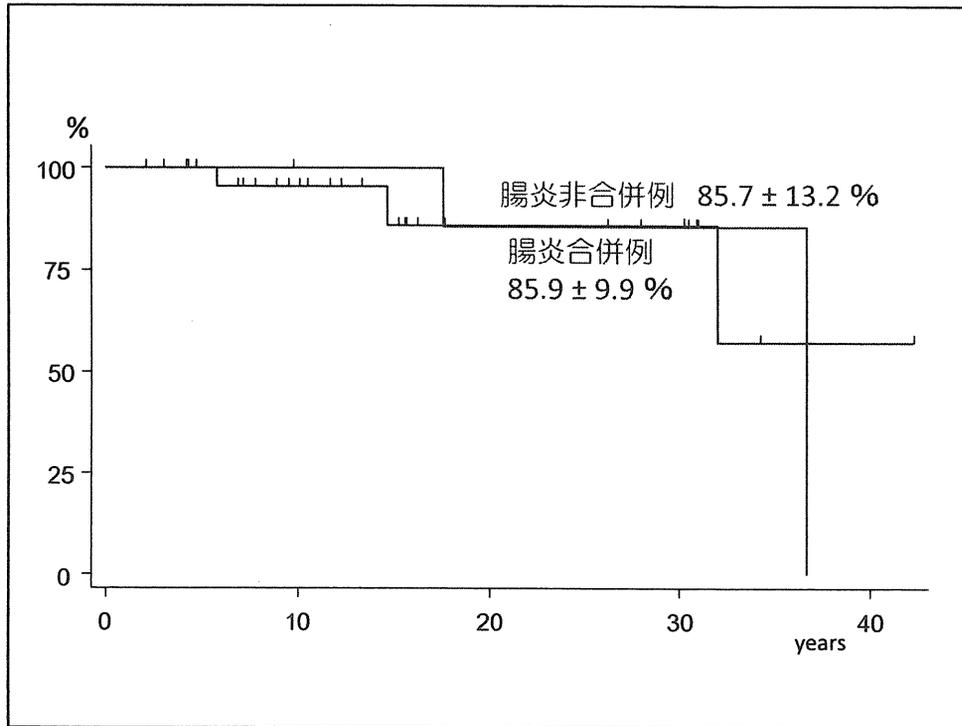
なし

### 3. その他

なし

	診断時年齢	性別	遺伝子変異部位	腸炎合併	CGD腸炎発症年齢	転帰	死亡年齢
1	0歳3ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	1歳11ヶ月	死亡	5歳9ヶ月
2	1歳0ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	14歳8ヶ月	死亡	不明
3	0歳0ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	死亡	17歳7ヶ月
4	0歳6ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	死亡	36歳8ヶ月
5	0歳0ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
6	0歳1ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
7	0歳1ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	1歳10ヶ月	生存	
8	0歳2ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	3歳9ヶ月	生存	
9	0歳3ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	4歳4ヶ月	生存	
10	0歳5ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	1歳8ヶ月	生存	
11	0歳6ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	6歳8ヶ月	生存	
12	0歳6ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
13	0歳7ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	4歳3ヶ月	生存	
14	0歳7ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	6歳4ヶ月	生存	
15	0歳8ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	8歳0ヶ月	生存	
16	0歳9ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	4歳8ヶ月	生存	
17	0歳9ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
18	0歳10ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	6歳5ヶ月	生存	
19	0歳11ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	3歳3ヶ月	生存	
20	1歳0ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	3歳3ヶ月	生存	
21	1歳2ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	1歳6ヶ月	生存	
22	1歳2ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
23	1歳5ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	2歳0ヶ月	生存	
24	1歳7ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	1歳5ヶ月	生存	
25	1歳8ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	2歳2ヶ月	生存	
26	2歳6ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
27	7歳1ヶ月	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
28	13歳6ヶ月	男	gp91-phox欠損	有	15歳8ヶ月	生存	
29	不明	男	gp91-phox欠損	有	27歳0ヶ月	生存	
30	不明	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
31	不明	男	gp91-phox欠損	なし	不明	生存	
32	11歳1ヶ月	男	p22-phox欠損	有	11歳1ヶ月	生存	
33	9歳0ヶ月	男	p67-phox欠損	有	39歳3ヶ月	生存	
34	0歳4ヶ月	男	未検 (診断法: 好中球機能検査)	有	10歳2ヶ月	生存	
35	11歳0ヶ月	男女	未検 (診断法: 好中球機能検査)	有	30歳0ヶ月	死亡	32歳0ヶ月
36	16歳11ヶ月	女	p47-phox欠損	有	18歳0ヶ月	生存	





薬剤名	症例数	開始年齢中央値 (範囲)	投与量	効果	特に改善した症状
メサラジン	18 (72%)	5歳9ヶ月 (1歳10ヶ月~39歳9ヶ月)	15~75mg/kg	緩解3、改善10、無効5	発熱5、腹痛2、下痢2、 血便1、腹部膨満1
ステロイド	11 (44%)	2歳5ヶ月 (1歳11ヶ月~10歳0ヶ月 不明1例除く)	PSL? 0.5~2mg/kg	緩解1、改善8、無効1	下痢6、発熱3、腹痛2、 CRP 2、血便1、腹部膨満1、 嘔吐1
プロバイオティクス	10 (40%)	4歳4ヶ月 (1歳11ヶ月~26歳9ヶ月)	0.1~500mg/kg	改善4、無効5、不明1	下痢1、血便1
サラソスルフェピリジン	3 (12%)	5歳5ヶ月 (3歳11ヶ月~6歳10ヶ月)	31.2~40mg/kg	緩解1、無効1	下痢1、血便1
シクロスポリン	1 (4%)	4歳8ヶ月	2~6mg/kg	改善1	血便1
ミソリピン	1 (4%)	14歳5ヶ月	100~150mg/kg	判定不能1	
デキサメタゾン バルミチン酸エステル	1 (4%)	6歳7ヶ月	1~1.5mg/週	改善1	プレドニン減量1
エレンタール	1 (4%)	2歳1ヶ月		無効1	
ポリカルボフィルカルシウム/ メベンゾラート、ファモチジン/ ラベプラゾール	1 (4%)	20歳0ヶ月		無効1	
同種骨髄移植	10 (40%)	7歳3ヶ月 (4歳0ヶ月~32歳0ヶ月)		緩解6、死亡2、 治療中1、不明1	

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

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 河合 朋樹（京都大学大学院医学研究科発達小児科学 助教）

### 研究要旨

外胚葉形成不全免疫不全症は NEMO 遺伝子異常により発症し、炎症性腸疾患などの多彩な合併症を伴う。今回調査した国内患者 10 人中 9 人と高頻度に NEMO 異常体細胞モザイクの存在を発見した。性染色体不活化に伴う NEMO 体細胞モザイク状態にある NEMO 変異キャリアでは特に T 細胞において正常 NEMO 発現細胞の優位な発現を認めた。このことから正常 NEMO の発現が特に T 細胞の発生においては重要であることが示唆された。また正常 NEMO 発現細胞では TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  の産生が正常相当に回復していた。マウスモデルでは NEMO 異常による炎症性腸疾患は TNF- $\alpha$  依存性と知られていることから、NEMO 正常発現細胞の TNF- $\alpha$  産生は炎症性腸疾患との関連が考えられ、さらなる調査中である。

### A. 研究目的

外胚葉形成不全免疫不全症は NEMO 遺伝子異常により X 染色体劣性遺伝形式に、また I $\kappa$ B $\alpha$  遺伝子異常に常染色体優性遺伝形式により発症する。特に NEMO 異常に伴う外胚葉形成不全免疫不全症においてはその免疫不全の程度も多様であり、また 4 分の 1 の患者に炎症性疾患を合併することが知られている。

NEMO 異常に伴う炎症性腸疾患は患者の生活の質を低下させ、また造血幹細胞移植によっても残存することが問題となっており、その病態の解明、治療ガイドラインの作成が望まれている。マウスモデルでは NEMO 異常の腸管上皮は TNF- $\alpha$  の刺激に対しアポトーシスの亢進状態にあることがわかっており、これが炎症性腸疾患に関連していると考えられている。本来一般的に NEMO 異常においては TNF- $\alpha$  産生に障害

があり、炎症性腸疾患を合併する NEMO 患者の TNF- $\alpha$  の由来は明らかにされていない。我々は以前に日本において NEMO 異常症において T 細胞の体細胞モザイク症例を 2 例同定した。NEMO 体細胞モザイクの頻度、および炎症性疾患をはじめとした臨床症状への影響をあきらかにすべく、NEMO 異常による外胚葉形成不全免疫不全症の全国調査をおこなった。

### B. 研究方法

日本において認めた外胚葉形成免疫不全症において NEMO 遺伝子異常が同定された症例を 10 例集積した。新規変異については病因遺伝子変異であることを確認するために NEMO 欠損 rat fibroblast を用いて再構成実験を行い、変異 NEMO 蛋白の NF- $\kappa$ B 活性化能が低下していることを証明した。体細胞モザイクの臨床症状への

影響を明らかにすべく、各症例の臨床症状、経過を担当医より集め検討した。NEMO 変異細胞がフローサイトメトリーにて同定できる症例はフローサイトメトリーを用いて各細胞分画の NEMO 発現の有無を確認した (図 症例 1-3)。残りの症例は体細胞モザイクを検出するために患者から提供された末梢血から CD4T 細胞、CD8T 細胞、B 細胞、単球と各分画ごとに分離し、cDNA を作成し、proofreading 酵素である KOD を用いた PCR 法で増幅後、サブクローニングし、サンガー法にてシーケンシングを行った (図 症例 4-10)。また NEMO の変異がフローサイトメトリーにて分離できる症例については正常 NEMO 発現細胞が TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  などのサイトカインの産生が正常化するかどうかの確認をするために、PMA、イオノマイシン刺激したのち、T 細胞の TNF- $\alpha$ 、および IFN- $\gamma$  の産生能を変異 NEMO 発現細胞、および正常 NEMO 発現細胞それぞれにおいて比較した。NEMO 変異キャリアである患者母親は性染色体ランダム不活化により NEMO 変異細胞と正常細胞のモザイク状態にある。このことを利用して NEMO 正常発現 T 細胞が NEMO 変異発現 T 細胞よりその発現の優位性があることを確認するため、患者母親の末梢血における NEMO 変異細胞と NEMO 正常細胞の分布を調べた。

(倫理面への配慮) 当研究は、京都大学倫理委員会の承認をうけている。また遺伝子解析の informed consent は各施設にて取得し、当大学にて解析を施行した。

### C. 研究結果

10 症例中 5 例に炎症性腸疾患の合併を認めた。残り 5 例中 3 例には、乳児期早期からの反復性下痢、発達発育障害を認め、うち 2 例は 2 歳、および 4 歳で感染症にて死亡した。10 症例中 9

症例 (90%) と高率に NEMO モザイクを同定した。モザイクを認めたすべての症例では T 細胞にモザイクを検出し、特に CD8 陽性細胞にてモザイク比率が大きい傾向にあった。B 細胞においては 3 症例に数%程度認め、単球においてモザイクは検出できなかった。3 変異が新規変異 (A169P、R182P、D311E) で、いずれも再構成実験にて NF- $\kappa$ B 活性化能が低下していることを確認した。フローサイトメトリーにおいて PMA、イオノマイシン刺激下の T 細胞では変異 NEMO 発現細胞では TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  の産生が健常人に比較して低下を認めたが、正常 NEMO 発現細胞では健常人相当の TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  の産生を認めた。NEMO キャリアの患者母親の末梢血では T 細胞以外の細胞に比べて、T 細胞では正常 NEMO 細胞の割合が多い傾向がみられた。

NEMO体細胞モザイク調査症例						
患者	変異	合併症	正常NEMO発現細胞割合			
			CD4	CD8	CD14	CD19
1	Duplication	成長障害、消化管狭窄 感染症により死亡	90%	100%	0%	4%
2	Duplication	成長障害 感染症により死亡	45%	66%	0%	4%
3	D311E		2.4%	9.8%	0%	1.2%
4	A169P	炎症性腸疾患 間質性肺炎 関節リウマチ	0% (0/19)	24% (9/37)	0% (0/19)	0% (0/47)
5	L227P	炎症性腸疾患	0% (0/25)	0% (0/35)	0% (0/30)	0% (0/25)
6	R182P	炎症性腸疾患	18% (5/28)	17% (9/52)	0% (0/27)	0% (0/33)
7	R175P		0.4% (1/25)	39% (11/28)	0% (0/28)	0% (0/25)
8	Q348X	炎症性腸疾患	38% (6/16)	47% (9/19)	0% (0/33)	0% (0/25)
9	R175P	炎症性腸疾患	30% (9/30)	36% (12/33)	0% (0/23)	0% (0/14)
10	1167 ins C	成長障害 消化管狭窄	末梢血単核球中 9.3% (4/43)			

### D. 考察

今回の解析結果では 9 割の NEMO 変異による外胚葉形成不全免疫不全症患者で NNEMO モザイクを認め、外胚葉形成不全免疫不全症患者では高率に体細胞モザイクがおきていると考えられた。また体細胞モザイクはほとんどが T 細胞にみられ、キャリアの母親においても正常 NEMO 発現細胞が T 細胞において優位であったことから正常

なNEMOの発現がT細胞の成育において重要であると考えられた。マウスモデルでは炎症性腸疾患の発症はNEMO変異腸管上皮細胞のTNF- $\alpha$ 依存性のアポトーシスの亢進と考えられている。NEMO異常においては免疫細胞や線維芽細胞はTNF- $\alpha$ の産生が低下するが、体細胞モザイクにおけるNEMO正常発現T細胞はTNF- $\alpha$ 産生能が健常人相当にみられる。これらのことからNEMO体細胞モザイクは外胚葉形成不全免疫不全症患者における炎症性腸疾患の病態に関与している可能性があると考えられる。

今回の研究では体細胞モザイクがみられなかった患者が1例のみであり、その患者も炎症性腸疾患を発症していたことから、モザイクの存在と炎症性腸疾患の関連づけることはできなかった。今後症例の蓄積していくことと炎症組織におけるNEMO正常発現T細胞の役割を調べていくことが今後の重要な検討課題と考えた。

## E. 結論

外胚葉形成不全免疫不全症患者においてはNEMO遺伝子体細胞モザイクがT細胞において高頻度に認められる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(1):155-159.
- Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T. Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J Paediatr Child Health*. 2011.
- Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, Yoshida S, Hosokai R, Kanegane H, Yamamoto T, Umezumi H, Nishikomori R, Heike T, Uchiyama M, Imai C. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):802-810.
- 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*. 2011;31(6):968-976.
- Karakawa S, Okada S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Ohno N, Yasunaga S, Ohtsubo M, Kawai T, Nishikomori R, Sakaguchi T, Takihara Y, Kobayashi M. Decreased expression in nuclear factor-kappaB essential modulator due to a novel splice-site mutation causes X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):762-772.
- Kusunoki T, Morimoto T, Sakuma M, Mukaida K, Yasumi T, Nishikomori R, Fujii T, Heike T. Total and low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with atopy in schoolchildren. *J Pediatr*. 2011;158(2):334-336.
- Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai

- T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, Heike T, Nunoi H. Successful Treatment with Infliximab for Inflammatory Colitis in a Patient with X-linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2011.
- Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, Izawa K, Sakai H, Abe J, Tanaka N, Kawai T, Oshima K, Saito M, Nishikomori R, Ohara O, Ishii E, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T. Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood*. 2011;118(5):1225-1230.
  - Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and IFN-gamma play critical roles in Langhans giant cell formation. *Int Immunol*. 2011, in press.
  - Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol*. 2011, in press.
  - Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentjevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Arostegui JJ, Yague J, Merino R, Ibanez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625-3632.
  - Watanabe T, Sato M, Gohda F, Takahashi Y, Uchiyama T, Maezawa A, Nishikomori R, Tamura J. [Case report; a case of familial Mediterranean fever diagnosed in adult]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2011;100(4):1041-1043.
2. 学会発表  
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)
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

CGD 腸炎の早期診断

研究分担者 蓮井正史 関西医科大学附属枚方病院小児科非常勤講師

**研究要旨**

慢性肉芽腫症は食細胞の機能異常であり、カタラーゼ陽性菌や真菌等の感染症を乳児期から発症する疾患である。一方、感染症に起因しない難治性炎症性腸炎も約半数の患者で発症するとされ、当病院でも 16 名の CGD 患者のうち 8 名が炎症性腸炎を発症していた。CGD 腸炎は抗菌薬に奏効せず、診断までに長期間を要することがあり、熱源が不明で抗菌薬に反応しない症例では消化器症状が軽微でも CGD 腸炎を念頭におき、内視鏡の適応を考える必要があった。ただ、全身状態が不良の際には造影 CT や PET-CT も補助診断として有用であると思われた。

**A. 研究目的**

2002 年の 1 月に CGD 腸炎の症例を初めて経験し、現在までに 8 症例を診断した。これは当施設に通院した 16 名の CGD の半数を占めた。CGD 腸炎は抗菌薬に奏効せず、診断までに長期間を要することがある。初期の臨床症状、検査内容を把握し、早期診断が可能となるように検討した。

**B. 研究方法**

自験例 8 例の臨床症状、検査内容をカルテから後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

患児本人あるいは家族から説明と同意をおこない、個人情報が出漏れないように厳重な管理をおこなった。

**C. 研究成果**

初期症状として発熱と消化器症状（下痢、腹痛）を示した症例は 4 名、発熱のみ 2 か月以上持続した症例が 2 名、発熱なく CRP 陽性のみ持続が 2 名であった。いずれも抗菌薬には反応せず、発熱のみ持続した症例の全身状態は良好であった。

8 例中 6 例は大腸ファイバー（CF）の病理組織から確定診断したが、1 例は造影 CT の腸間膜リンパ節の腫脹から、1 例は PET 検査で腸管の異常集積から診断した。

**D. 考察**

消化器症状が出現した症例は全体の半数であった。消化器症状がなくても熱源が不明の場合は CGD 腸炎を除外するため CF を実施した。CGD 腸炎の確定診断は CF による組織診断であるが、CF は侵襲性が強く、手技に熟練を要し、小学生以下では全身麻酔が必要となるため実施できる施設が限られている。その点、造影 CT、

PET 検査は乳幼児でも実施可能である。

#### E. 結論

熱源が不明な時、抗菌薬に反応しない場合は消化器症状が軽微であっても CGD 腸炎を念頭におく必要がある。全身状態が不良の時は侵襲の強い CF ではなく、造影 CT や PET-CT も補助診断として有用である。

#### F. 研究発表

論文発表

- 1) Ito T, Taniuchi S, Tsuji S, Iharada A, Hasui M, Kaneko K. Diagnosis of Autoimmune Neutropenia by Neutrophil-bound IgG and IgM Antibodies. J Pediatr Hematol Oncol 33: 552-555, 2011.
- 2) Hasui M, Kaneko K, Tsuji S, Isozaki Y, Kimata T, Nozu Y, Nozu K, Iijima K. Different phenotypes of HNF1B deletion mutants in familial multicystic dysplastic Kidneys. Clinical Nephrology, 2012.

学会発表

なし

3. その他  
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

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～

研究分担者 平島光臣 香川大学医学部医学系研究科免疫病理学 教授

**研究要旨** 患者の血漿や組織における炎症性サイトカイン等と同時に自然免疫や獲得免疫に重要な作用を示す galectin-9 を測定し、臨床症状経過等との関連を明らかにする。さらにリンパ球やマクロファージ機能発現における galectin-9 の意義を検討することで難治性腸炎の理解や治療に重要な情報を寄与する。

#### A. 研究目的

NEMO 異常症等難治性炎症性腸疾患における種々サイトカインや Gal-9 の変動と上記疾患の臨床症状の重症度等との関係を検討することで疾患での免疫異常の状態を明らかにする。

#### B. 研究方法

患者の血漿や組織等を用いてGal-9を始めとしたサイトカインの変動を検討する。また、血液や組織を用いて自然免疫担当細胞やその他リンパ球系の細胞の動態や変動について検討を加える。また、そこで得られた所見を基に動物モデルを用いて疾患のガイドラインや治療の方向性を考えるための情報を与える。

(倫理面への配慮)

ヒトサンプルを用いる場合や動物実験を行う際には規定の方法を遵守して行う。

#### C. 研究結果

本年度は研究班の鍵本博士から供与された種々腸炎疾患患者血清および病変組織を用いてELISAおよび免疫組織染色を行った。その結果の詳細については鍵本博士の結果を参照してほしい。我々は今年度もGal-9が自然免疫系や適応免疫に非常に重要な作用を示すことを動物モデルを用いて明らかにした。さらに細菌及びウイルス感染症におけるGal-9の防御的作用を明らかにした。

#### D. 考察

細菌やウイルスがTLRと結合することによりそのシグナルがマクロファージ等の自然免疫細胞に入ることが腸炎のみならず、全ての感染症の発症に重要であることは疑いが無い。すなわちこの経路の異常によって発症するのが感染性腸炎のみならずNEMO腸炎の発症機序である。このことからこれらの経路、すなわち自然免疫に関係した因子や細胞の機能や動態を検討することが今後の当該疾患の理解や治療法開発に多大の貢献をなすと予想される。我々が見出したGal-9は感染症などにおいてもマスター制御因子として機能することが徐々に明らかにされつつあり、世界に先駆けてGal-9を中心とした臨床研究を速やかに開始すべきと考える。

#### E. 結論

動物実験や他のヒト疾患においてGal-9が治療剤として応用できるほど著明な効果を示し、その機構が自然免疫の調節とそれに続く適応免疫への効果によることが明らかにされた。本研究をさらに進めることで難治性炎症性疾患のガイドラインの作製と同時にそれらの疾患に対する治療剤開発ということも視野に入れて研究できると予想される。

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)