

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis. Sakai Kazuki, Kawata Eri, Ashihara Eishi, Nakagawa Yoko, Yamauchi Akira, Yao Hisayuki, Nagao Rina, Tanaka Ruriko, Yokota Asumi, Takeuchi, Miki, Hirai Hideyo, Kimura Shinya, Hirashima Mitsuomi, Yoshimura Norio, Maekawa Taira, Eur J Immunol, 41 (1): 67-75, 2011
- 2) Dysregulation of TIM-3-galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways., Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, Arikawa T, McNally P, O'Neill SJ, Hirashima M, McElvaney NG. , J. Immunol., 186(5): 2897-2909, 2011
- 3) Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect. Iqbal AJ, Sampaio AL, Maione F, Greco KV, Niki T, Hirashima M, Perretti M, Cooper D., Am. J. Pathol., 178(3): 1201-1209, 2011
- 4) Galectin-9 administration ameliorates CVB3 induced myocarditis by promoting the proliferation of regulatory T cells and alternatively activated Th2 cells., Lv K, Xu W, Wang C, Niki T, Hirashima M, Xiong S. Clin Immunol, 140 (1): 92-101, 2011
- 5) Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia., Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, Weigel BJ, Hirashima M, Munn DH, Murphy WJ, Azuma M, Anderson AC, Kuchroo VK, Blazar BR. Blood, 117 (17): 4501-4510, 2011
- 6) Galectin-9 attenuates acute lung injury by expanding CD14- plasmacytoid dendritic cell-like macrophages. Kojima K, Arikawa T, Saita N, Goto E, Tsumura S, Tanaka R, Masunaga A, Niki T, Oomizu S, Hirashima M, Kohrogi H. Am J Respir Crit Care Med, 184 (3): 328-339, 2011
- 7) Functional characterization of lipopolysaccharide derived from symbiotic bacteria in rice as a macrophage-activating substance. Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, Hirashima M, Soma G. Anticancer Res, 31: 2467-2476, 2011
- 8) Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency., Reddy B, Sehrawat S, Suryawanshi A, Rajasagi NK, Mulik S, Hirashima M, Rouse BT, J Immunol, 187(11): 5745-55, 2011
- 9) Galectin-9 signaling prolongs survival in murine lung cancer by inducing macrophages to differentiate into plasmacytoid dendritic cell-like macrophages. Kadowaki T, Arikawa T, Shinonaga R, Oomizu S, Inagawa H, Soma G, Niki T, Hirashima M 2011, Clin Immunol, in press
- 10) Galectin-9 suppresses Th17 cell development in an IL-2-dependent but Tim-3-independent manner, Oomizu S, Arikawa, T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, Yamauchi A, Hirashima M, Clin Immunol, in press
- 11) Galectin-9 ameliorates herpes simplex-induced inflammation through apoptosis, Shim JA, Park S, Lee ES, Niki T, Hirashima M, Sohn S, Immunobiology, 2012, in press
- 12) Possible regulatory role of galectin-9 on Ascaris suum-induced eosinophilic lung inflammation in mice. Katoh S, Oomizu S, Niki T, Shimizu H, Obase Y, Korenaga M, Oka M, Hirashima M. Int Arch Allergol Immunol, 2012, In press.
- 13) Tim-3 is an inducible human NK cell receptor that enhances interferon gamma production in response to galectin-9. Michelle K. Gleason, Todd R. Lenvik, Valarie McCullar, Martin Felices, M. Shea O'Brien, Sarah A. Cooley, Michael R. Verneris, Frank Cichocki, Carol J. Holman, Angela Panoskaltis-Mortari, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Bruce R. Blazar and Jeffrey S. Miller. Blood 2012, in press
- 14) A novel IL-12-TIM-3 pathway induces T cell exhaustion and predicts reduced survival in patients with follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma. Zhi-Zhang Yang, Deanne M. Grote, Steven C. Ziesmer, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Anne J. Novak, Thomas E, Wizig, Stephan M. Ansell. J. Clin Invest. 2012, in press.
- 15) Galectin-9 binding to Tim-3 renders activated human CD4+ T cells less susceptible to HIV-1 infection. Shokrollah Elahi, Toshiro Niki, Mitsuomi Hirashima, Helen Horton. Blood, 2012, in press

2. 招待講演

- 1) Hirashima M,教育講演 Galectin-9 is an important conductor in innate and adaptive immunity.第10回オステオポンチン研究会, 札幌, 2011.6.18-19.
- 2) 平島光臣 安定化ガレクチン9: 抗感染活性を有する免疫正常化因子の開発, B型肝炎 Reactivation セミナー, 東京 (東京国際フォーラム), 2011.9.5.

3. 学会発表

- 1) 仁木敏朗, 平島光臣 安定化ガレクチン9の開発と自己免疫疾患モデルでの有効性, 国際バイオ EXPO (バイオアカデミックフォーラム), 東京, 2011.6.29-7.1.
- 2) Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Kadowaki T, Nishi

N, Yamauchi A, Hirashima M Tr1 細胞から放出される IL-10 でなくガレクチン9 が Th17 細胞の分化を抑制する / Critical role of galectin-9 but not IL-10 from Type1 regulatory T cells to regulate T helper 17 cell development. 第40回日本免疫学会学術集会, 千葉市, 2011.11.27-29.

3) Kadowaki T, Arikawa T, Oomizu S, Inagawa H, Hirashima M ガレクチン-9 は単球を pDC 様マクロファージに分化することで、マウス肺癌モデルにおける生残率を向上させる / Galectin-9 switches monocyte differentiation to plasmacytoid dendritic cell-like macrophages to prolong the survival of lung cancer-bearing mice. 第40回日本免疫学会学術集会, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
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

小児腸管炎症におけるガレクチン9の動向に関する研究

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

研究分担者 平島光臣 香川大学医学部免疫病理学 教授

研究要旨

外肺葉形成不全免疫不全症の腸管疾患と類似した、小児の腸管炎症を来す病変における、ガレクチン9の動向を検討した。好酸球遊走因子として同定されたガレクチン9は消化管に発現し、炎症メカニズムに関与しているほか、実験腸炎に投与した場合の抗炎症作用が報告されている。小児腸管炎症での血漿ガレクチン9の動向について検討した。クローン病、Behcet病では潰瘍性大腸よりも高値であり、消化管アレルギーでも高かった。同時に採取された検体での白血球数、好酸球数、CRPとの強い相関は認められなかったが、組織の炎症、好酸球浸潤の目立つ例では高知を示す傾向にあった。クローン病、ベーチェット病では治療による病勢の鎮静化により低下することが判明した。

A 研究目的

難治性の小児腸管炎症においては、腸管免疫の異常が病態形成に大きく関与しており、潰瘍性大腸炎では組織への抗酸球浸潤が強くと改善しやすいことが報告されている。好酸球遊走因子として同定されたガレクチン9は消化管に発現し、炎症メカニズムに関与しているほか、実験リウマチに投与した場合の抗炎症作用が報告され、治療薬としての期待も増大している。今回は小児の腸管炎症について、血中ガレクチン9の動向を検討し、臨床的な指標と対比して、その意義を検討した。

B. 研究方法

小児腸管炎症を対象とし、平成22年1月より平成23年9月に来院した患者より、一般採血検査の際に得られた血漿を凍結保存し、連結番号化して他のデータと分離して保存

した。Galectin9の測定は既知の方法で香川大学医学部免疫病理学の平島光臣教授に依頼し、(株)ガルファーマ社で一括測定した。臨床データは臨床的重症度、内視鏡所見、生検所見、血中白血球、好酸球、CRPとし、治療を行ったものでは可及的に治療前後を比較した。

(倫理面への配慮)

本検討のため、検体採取時に患者家族に約1mlの血液を余分に採取する旨説明し、同意を得、医療記録に記録した。検体は連結番号化して個人の属性や関連する医療データが、検査機関では参照できないようにした。

C. 研究結果

対象としてCrohn病(CD)3例(12~14才、男2例)、Behcet病(BD)3例(9~16才、男1例)、潰瘍性大腸炎(UC)13例(5~16

才、男 4 例)、ポリープ 4 例 (1~7 才、男 2 例)、食物/消化管アレルギー 14 例 (0~6 才、男 6 例) コントロールとして 8 例 (2~14 才、男 5 例) が採用された。

1. 各疾患における Gal9 値 (pg/ml)

NC 群 23.5 ± 28.8 に対し、CD 群 214.4 ± 228.6 、BD 群 224.5 ± 208.8 ($p=0.03$)、UC 群 29.9 ± 42.8 、ポリープ群 118.3 ± 71.7 、食物アレルギー群では 196.3 ± 179.5 ($p=0.005$) であり、BD 群と食物アレルギー群では優位に高値であった (Figure 1)。

2. CD 群、BD 群、UC 群での差異

CD、BD、UC 間で相対的には有意差を認めなかった。急性期のみを比較すると、CD 393 ± 221.6 、BD 332 ± 263.4 に対し UC では 65.4 ± 57.7 でいずれも有意に UC に対して高値であった。

3. 血漿 Gal9 と CRP、白血球数、好酸球数、との相関 (Figure 2, 3, 4)

全検体における相関はいずれも明らかではなかった。疾患別にみても、Gal9 と相関を示すものは認めなかったが、

4. IBD の治療前後の変化 (Figure 5)

CD2 例と BD1 例で治療前後の測定が可能であった。いずれも Gal9 は病勢の鎮静化に従い低下したが、血中好酸球数はむしろ増加する傾向にあった。

D. 考察

血中 Gal9 は各病変により上昇することが判明したが、特に BD と食物アレルギーで顕著にみられた。食物アレルギーの検体は主として乳児期の検体であるため、NC と年齢構成が異なり、年齢による差異を反映している可能性がある。同じく年齢の若干低い

ポリープ例でも有意差はないが、NC に比較して高い傾向にあり、年齢のマッチングをした NC と比較することが必要である。

CD と BD はともに原因不明の小児炎症性腸疾患を構成するが、同じ IBD の UC に比較し、Gal9 が高く、しばしば難治する小児 IBD の急性期鑑別診断に有用である可能性がある。一方、UC では粘膜浸潤の抗酸球が増加すると治癒、改善傾向が強いことが知られおり、修復起点に Gal9 が寄与して可能性も考えられる。Gal9 はガレクチンの中で消化管に発現するレクチンであり、Th1 細胞の表面抗原である TIM-3 のリガンドの一つとして活性化 T 細胞のアポトーシスに与ることより、免疫を介した病態形成に生物学的な役割を果たしていると思われる。

E. 結論

小児の腸管炎症について血漿 Gal9 は病勢に応じて上昇するが、IBD の中である BD と CD の方がより UC よりも高値を呈すものが多い。また、CRP、WBC、好酸球との強い相関はない。CD、BD では治療による改善を認め、病勢と相関することが判明した。年齢にマッチした対照の測定、免疫局所である組織における Gal9 の検討が必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwama I, Kagimoto S. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for intestinal Behçet disease in an adolescent. J Ped Gastroentero

- 1 Nutr 53:686-8, 2011
- 2) Iwama I, Kagimoto S, Takano T, Sekijima T, Kishimoto H, Oba A. Case of pediatric Ménétrier disease with cytomegalovirus and Helicobacter pylori co-infection. *Pediatr Int.* 52:e200-3, 2010.
- 3) Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, Konno M,

Maisawa S, Kohsaka T, Kobayashi A; Japanese Study Group for Pediatric Ulcerative Colitis. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* ;53:34-9, 2011.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

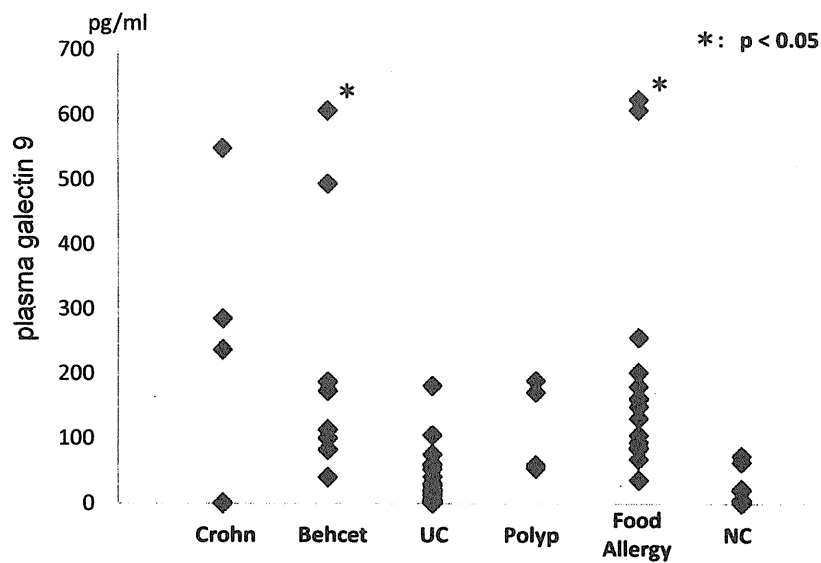
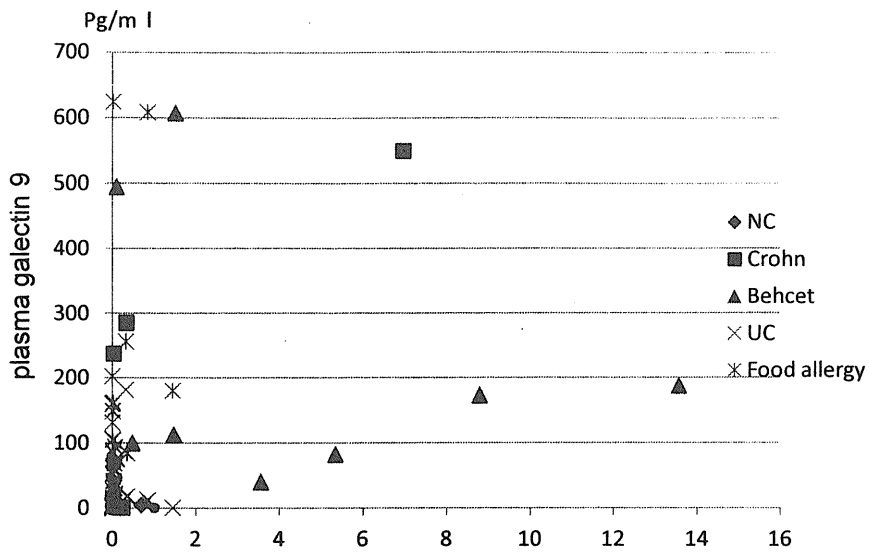


Figure 1. Plasma galectin 9 levels in childhood intestinal lesions



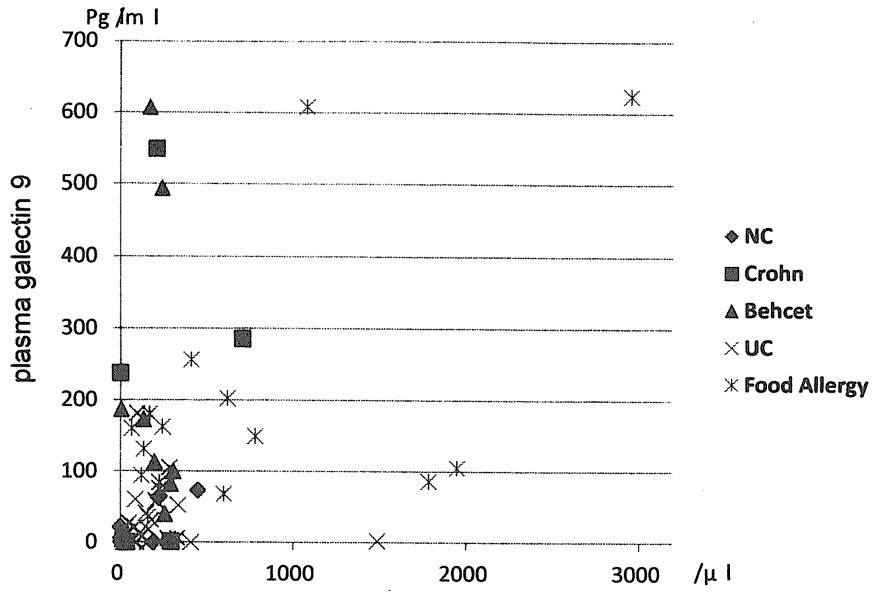


Figure 4. Plasma galectin 9 levels and Eosinophils

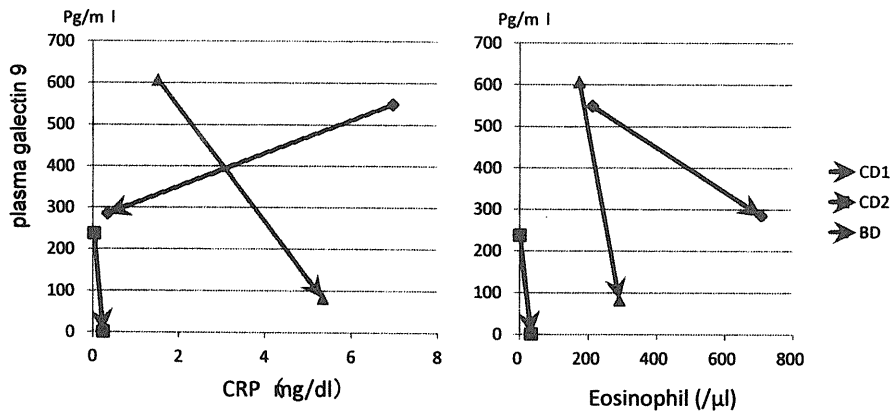


Figure 5. Galectin 9 around treatment of IBD

gp91^{phox} 欠損マウスの硫酸デキストラン誘発性大腸炎の解析

研究協力者 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

研究要旨：

大腸炎誘発剤として汎用されているデキストラン硫酸塩をマウスに自由飲水させると、食細胞 NADPH オキシダーゼ (gp91^{phox}) ノックアウトマウス (CGD マウス) の方が野性型マウスよりも体重減少が顕著であり、直腸近傍の大腸炎の早期重篤化が認められた。また、炎症患部には好中球とマクロファージの集積が多く、さらにヘルパーT 細胞の集積もわずかに観察された。

A. 研究目的

慢性肉芽腫性疾患 (CGD) 患者を対象に行った 2004 年の米国のグループの報告によると、研究対象となった患者の 33% に胃腸障害が認められ、そのおよそ 90% が X 連鎖遺伝型 CGD (gp91^{phox} 欠損) であった。そのうちの 65% は大腸の肉芽腫性または潰瘍性の疾患であったと報告されている。すなわち、食細胞の遺伝的機能不全がその一因である可能性に興味を持たれるところである。そこで本研究では、CGD における大腸障害を組織レベルおよび細胞レベルで理解することを目的として、CGD マウス (gp91^{phox} 欠損) のデキストラン硫酸塩誘発性大腸炎の病態を解析した。

B. 研究方法

野生型 C57BL/6 マウス (日本 SLC より購入) および CGD マウスは、8~10 週令の雌マウスを使用した。飼育管理は、公立大学法人横浜市立大学動物実験指針に準じた。

Dextran sulfate sodium salt (DSS, SIGMA

平均分子量 8,000) をオートクレーブ滅菌した純水に溶解し、終濃度 4% DSS 溶液を調製してマウスに自由飲水させた。経時的体重変化を測定する一方で、一定期間後にマウスを安楽死させ、下行結腸下部をホルマリン固定したのち薄切し、H&E 染色像を観察した。大腸炎の重篤度は、浮腫、炎症細胞の浸潤、杯細胞の消失、上皮細胞の欠落、の 4 項目を指標とし、いずれの項目においても、視野の ~10%、~40%、~60%、60%~、の場合、それぞれ Score 0, 1, 2, 3 として定量化した。さらに、同領域を細切後にコラゲナーゼ処理を施して組織を分散し、抗 Gr-1 抗体、抗 F4/80 抗体、抗 CD4 抗体を用いた FACS 解析によって、大腸患部に集積した炎症細胞を同定した。

(倫理面への配慮)

動物実験にあたっては、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守し、公立大学法人横浜市立大学動物実験指針、同八景キャンパス動物実験指針、ならびに同木原生物学研究所動物実験指針に準じ

た。必要最小限のマウスを使用することに努め、やむを得ず安楽死させる際には頸椎脱臼法を採用した。ノックアウトマウスは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に準じて、組換え体として飼育した。

C. 研究結果

4%DSS 投与群では CGD マウスは 10 日目ごろから死亡し始め、それに先行して急激な体重減少が認められた。しかも、DSS 投与開始 8 日目の体重減少は、CGD マウスの方が野生型マウスよりも顕著であった。すなわち、CGD マウスは野生型マウスよりも体重減少が早期に起こり、早期に死亡することが分かった。

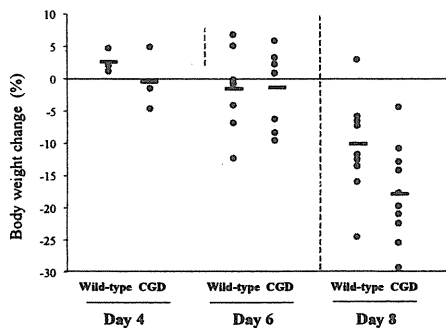


図 1. DSS を飲水させたマウスの体重変化

大腸炎の活動期には陰窩膿瘍の形成や腺管杯細胞数の減少が観察される。そこで、DSS を自由飲水させたマウス大腸組織の経時的変化を探った。DSS 投与開始後 6 日目の CGD マウスでは、炎症細胞の浸潤と杯細胞の減少が野生型マウスよりも顕著であり、8 日目の CGD

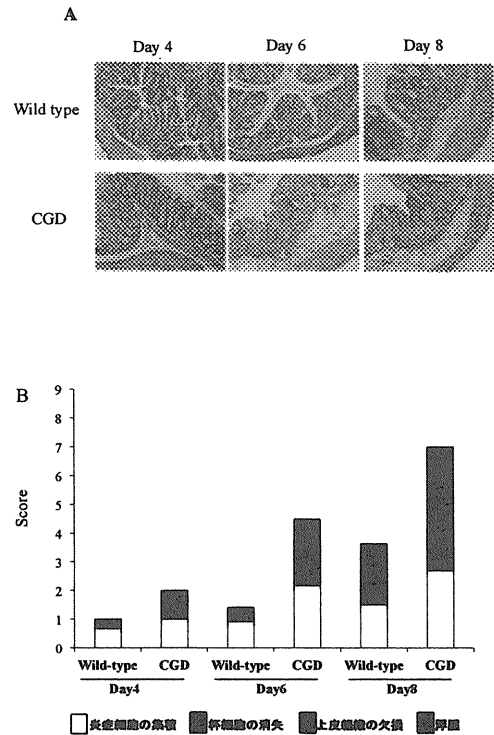


図 2. 大腸の H&E 染色像 (A) とそのスコア (B)

マウスでは上皮細胞の欠落も観察された(図 2A)。研究方法の項で記した方法で症状の重篤度を定量化したところ、野生型マウスも CGD マウスも経時的に症状が進行していくが、CGD マウスの方が早期に進行した(図 2B)。野生型マウスも CGD マウスもともに直腸側から盲腸側へと病態が進行することは共通していた。

以上より、CGD マウスの方が野生型マウスよりも DSS 誘発性大腸炎が早期に重篤化することが再度示された。

次に、8 日目の CGD マウスの大腸炎患部に集積した炎症細胞種を FACS 解析で同定した。その結果、全 CD45 陽性細胞のおよそ 50% が Gr-1 強陽性を示し、これを好中球と判定した。また、マクロファージ (F4/80 陽性) はおよそ 20% を占め、CD4 陽性細胞も数% 集積していた。

CGD マウスの方が多くの好中球が集積するメカニズムを知るために、6日目の大腸組織ホモジネート上清のKC量とMIP-2量をELISA測定したところ、いずれのケモカインもCGDマウスの方が野生型マウスよりも2倍程度高値を示した(私信)。

CGDマウスにL-kynurenineとIFN- γ を投与すると肺炎の症状が部分的に回復するとの報告がある。そこで、L-kynurenineの同様の効果が大腸炎でも認められるかどうかを昨年度に引き続き検討したが、顕著な効果が認められなかった。

D. 考察

DSSによって実験的大腸炎を誘発させると、CGDマウスの方が野生型マウスよりも、下行結腸下部の大腸炎がより重篤になり、患部に集積する主たる炎症細胞は好中球とマクロファージであることが本研究によって確実なものとなった。CGDマウスの大腸組織中にKCとMIP-2がより多く産生されていることがCGDマウスの大腸炎の進行を早めている一因である可能性が示唆されるが、直接的な証拠を得るには至っていない。また、マクロファージやCD4陽性細胞の集積も認めた。好中球、マクロファージ、リンパ球の集積順序等に関する今後の解析も大腸炎重篤化のメカニズム解明の手がかりとなる。

CGDマウスの炎症重篤化は実験的大腸炎に限らず、実験的肺炎や実験的関節炎においても再現される。また、報告者は、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)欠損マウスにザイモザンを肺投与すると、野生型マウスよりも重篤な肺炎を発症すること、さらにMPO欠損好中球がMIP-2を過剰産生することを発見し、ケモ

カインの過剰産生という好中球の機能異常が肺炎重篤化の一因になっている可能性が高いことを最近報告している(参考論文)。このような知見を参考にしつつ、CGDマウスの好中球あるいはマクロファージの機能異常の探索に努めることで、大腸炎の発症機構も暴いていくことができると考えられる。

E. 結論

CGDマウスは野生型マウスよりもDSS誘発性大腸炎が早期に重篤化することが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 成果発表

(参考論文)

- 1) Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M, Suzuki K, Aratani, Y: Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. *Inflamm. Res.*, 61, 197-205, 2012.

(学会発表)

1. 荒谷康昭, 三浦典子, 大野尚仁, 鈴木和男: 真菌感染防御における好中球由来の活性酸素の役割. 第55回日本医真菌学会学術集会, 東京, 2011.10.
2. 荒谷康昭: 本目みずき, 三浦典子, 大野尚仁 ミエロペルオキシダーゼ欠損マウスのカンジダ死菌による肺炎の重篤化. 第17回MPO研究会, 熊本 2011.10.

- | | |
|---|--|
| <p>3. Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M., Suzuki K, <u>Aratani, Y</u>: Severe neutrophil- mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. 第34回 日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.</p> <p>4. Matsumoto N, Yamamoto K, <u>Aratani Y</u>: Myeloperoxidase deficiency enhances MIP-2 expression in mouse neutrophils exposed to zymosan. 第34回 日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.</p> <p>5. Tateno N, Nishikawa N, Honme M, <u>Aratani Y</u>: Phagocyte NADPH-oxidase regulates zymosan induced acute lung inflammation. 第34回 日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.</p> <p>6. Honme M, Sugimura M, Tateno N, Miura N, Ohno N, and <u>Aratani, Y</u>: Severe lung inflammation in myeloperoxidase- and phagocyte NADPH-oxidase-deficient mice expose to sterilized <i>Candida albicans</i>. 第34回 日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.</p> <p>7. Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, Yamamoto K, Yoshida M, Suzuki K, <u>Aratani Y</u>: Myeloperoxidase deficiency enhances lung inflammation in mice exposed to zymosan. The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, Japan. 2012.3. 28-31.</p> | <p>H. 知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案登録
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

Ⅲ. 班会議・第19回食細胞機能異常症
研究会プログラム

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」班

平成 23 年度班会議プログラム

日 時：平成 23 年 12 月 3 日（土）10 時より

場 所：東京慈恵医科大学高木会館 5 階 D1 会議室

議題・報告

1. 開催の挨拶・研究事業の進捗状況と次年度計画

研究代表者 国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部 小野寺雅史

2. 各班員の報告

(1) NEMO 発現低下による外胚葉形成不全免疫不全症候群の解析

広島大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科学 小林 正夫

(2) CGD 腸炎の早期診断

関西医科大学小児科 蓮井 正史

(3) CGD マウスの硫酸デキストラン誘発性大腸炎の解析

横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科 荒谷 康昭

(4) ガレクチン 9 の最近の話題

香川大学医学部・免疫病理学 平島 光臣

(5) 小児炎症性腸病変におけるガレクチン 9 の動向

埼玉県立小児医療センター総合診療科 鍵本 聖一

(6) 外胚葉形成不全免疫不全症における体細胞モザイシズムの臨床的意義について

京都大学大学院医学研究科・小児科学 西小森隆太

(7) CGD 腸炎についてのアンケート調査結果

国立成育医療研究センター研究所臨床研究センター 瀧本 哲也

(8) 慢性肉芽腫症腸炎（CGD colitis）の治療経過

宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学 布井 博幸

3. 事務連絡

第19回食細胞機能異常症研究会 (日時: 2011年12月3日)

プログラム

13:00-13:10 開会の挨拶 食細胞機能異常症研究会 会長 布井博幸 先生

13:10-14:10

I. 病態解析と新たな治療法 座長 北海道大学 有賀正先生

- (1) 新生児好中球遊走能についての検討 —EZ-TAXIScan を用いて— ……関西医大/黒柳裕一
- (2) 慢性肉芽腫に対するポリエチレングリコール修飾D-アミノ酸酸化酵素 (PEG 化 DAO) を用いた過酸化水素補充療法 ……崇城大/中村秀明
- (3) *piggyBac-transposon* による T 細胞改変技術と iPS 技術組み合わせた慢性肉芽腫症に対する新たな遺伝子治療法の開発 ……信州大/重村倫成
- (4) 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療の現状と今後の展望 ……成育/小野寺雅史

14:10-15:10

II. 慢性肉芽腫症 座長 広島大学 小林正夫先生

- (5) PCR 法にて膿汁から細菌 DNA を検出した肝膿瘍合併慢性肉芽腫症の一例 ……富山大/星野顕宏
- (6) 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 ……北海道大/山崎康博
- (7) 多発性感染巣を全身に抱えて骨髄移植を成功した慢性肉芽腫症の 1 例 ……信州大/重村倫成
- (8) X 連鎖慢性肉芽腫症における腸内細菌叢の検討 ……成育/田村英一郎

～ 休憩 (15 分間) ～

15:25-15:45

III. 食細胞機能異常症レビュー 座長 成育医療研究センター 小野寺雅史先生

- (9) 今年一年の文献から ~2011~ ……北海道大/有賀正

15:45-16:30

IV. 慢性肉芽腫症に対するサリドマイド治療 座長 成育医療研究センター 河合利尚先生

- (10) 慢性肉芽腫症患者でサリドマイドが奏功している肝肉芽腫の経過 ……宮崎大/西村豊樹
- (11) 慢性肉芽腫症におけるサリドマイドの部分的 TNF α 阻害作用 ……成育/河合利尚
- (12) サリドマイドの歴史と本邦での安全管理 ……藤本製薬/嘉指一孝

16:30-17:10

V. 特別講演 座長 宮崎大学 布井博幸先生

『サリドマイドの免疫調節薬としての可能性』

広島市民病院小児科 安井 耕三先生

17:10-17:20 閉会の挨拶 成育医療研究センター 小野寺 雅史 先生

IV. 添付資料

NEMO 異常症・CGD 腸炎の
実態調査票

NEMO異常症についての アンケート調査結果

アンケート調査対象者概要

症例数： 12 (男 12)

調査時年齢： 2歳4ヶ月～15歳11ヶ月
(生存者の中央値 11歳11ヶ月)

診断時年齢： 2ヶ月～12歳2ヶ月 (不明1)
(中央値 4歳4ヶ月)

遺伝子診断時年齢： 2ヶ月～12歳2ヶ月 (不明1)
(中央値 4歳4ヶ月)

転帰： 生存 11 死亡 1

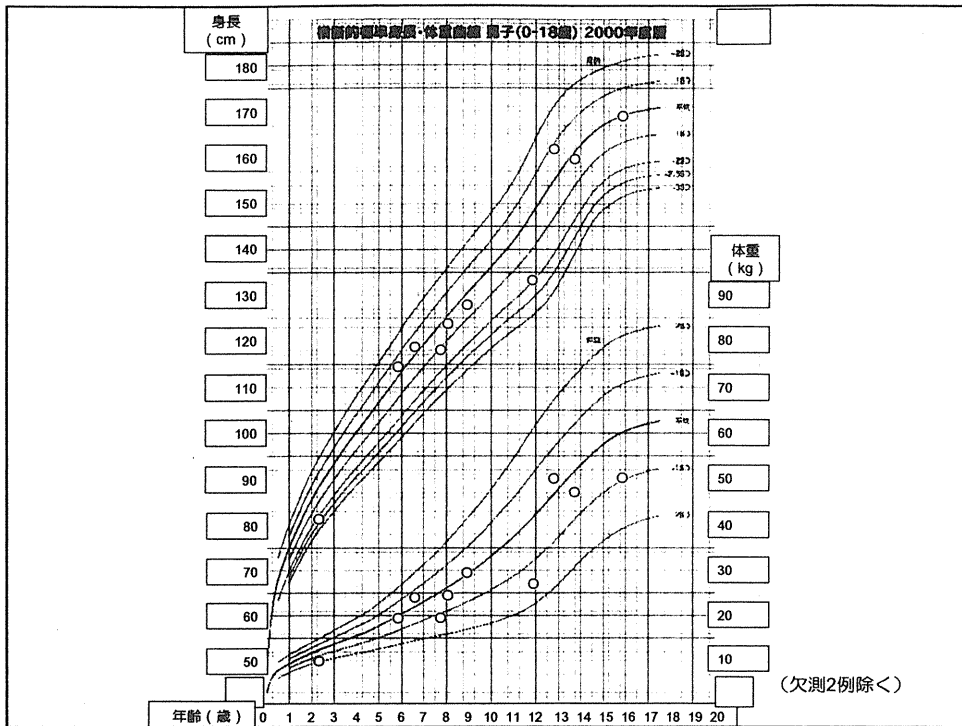
死因： エンドトキシンショック

診断根拠

	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 (G505C)	不明	正常
2	4歳4ヶ月	男	あり	R182P	未見	未検
3	3歳1ヶ月	男	あり	L227P	未見	未検
4	9歳	男	あり	R175P	NEMO発現なし	未検
5	3歳11ヶ月	男	あり	Q348X	不明	不明
6	4ヶ月	男	あり	1167insC	不明	未検
7	3歳0ヶ月	男	あり	D311E (C931G)	全系統で欠損 CD8 reversion mosaicism	未検
8	2ヶ月	男	あり	IVS3-Ex6 duplication	NEMO発現低下	未検
9	12歳2ヶ月	男	あり	IVS6-1G > C (769-1, G > C)	NEMO蛋白低下	未検
10	不明	男	あり	R175P (G-C)	未見	未検
11	10歳5ヶ月	男	あり	943g->G	未見	未検
12	11歳1ヶ月	男	あり	Q183H (549G->C)	不明	正常

臨床症状

歯牙欠損・異常	100.0%		
発汗異常	66.7%		
免疫グロブリン異常	58.3%	毛髪異常	50.0%
肺炎球菌感染症	50.0%	炎症性腸疾患	41.7%
抗酸菌感染症	33.3%		
色素失調症様皮膚所見	25.0%	精神発達遅滞	25.0%
ヘルペス属感染症	25.0%		
播種性BCG感染症	16.7%	(抗結核剤治療で改善した脳症含む)	
自己免疫疾患	16.7%	(非感染性関節炎、ITP)	
易感染性	16.7%		
母親の習慣性流産	16.7%		
難聴	8.3%	IgA腎症	8.3%
大理石病	8.3%	BOOP	8.3%
IgG2 サブクラス欠損症	8.3%	弱視	8.3%
幽門狭窄 (胃潰瘍反復)	8.3%	唾液分泌過多	8.3%
amylase高値	8.3%		



炎症性腸疾患の合併

症例数： 6 (検査時に「炎症性」所見が不明瞭であった男児例1例を含む)

発症時年齢： 1歳～9歳3ヶ月 (中央値 3歳9ヶ月)

症状：	食欲不振	100.0%	白血球増加	83.3%
	腹痛	83.3%	頻脈	83.3%
	体重増加不良	66.7%		
	発熱	50.0%	下痢	50.0%
	肛門周囲膿瘍	33.3%	貧血	33.3%
	粘血便	16.7%	嘔吐・腹部膨満	16.7%

検査所見：	便培養陽性	1 / 6	抗酸菌検査陽性	0 / 3
	CMV感染症陽性	1 / 4	CD toxin 陽性	0 / 3

消化管造影 4 (小腸3 注腸1)

粘膜表面びまん性変化・粗造	75.0%	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%		

消化管内視鏡 6

潰瘍形成	100.0%	偽ポリポーシス	66.7%
血管透過性消失	50.0%	幽門狭窄	16.7%

炎症性腸疾患発症時検査 1

炎症性腸炎合併例数： 6

症例	年齢	赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	白血球数 (μL)	好中球 (%)	リンパ球 (%)	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	CRP (mg/dL)	ESR (mm/hr)
1	8歳2ヶ月	440	11.7	19000	76.8	17.7	70.5	6.9	
2	4歳3ヶ月	536	14.9	18300	50.0	35.0	60.1	9.92	42
3	3歳1ヶ月	475	10.8	32100	□71.6	21.7	89.3	16.2	57
4	9歳4ヶ月	496	11.3	14800	78.0	18.0	55.4	3.8	52
5	1歳頃	389	9.9	17730	□39.8	47.3	62.3	1.4	103
6	2歳9ヶ月	287	6.1	8390	32.0	61.0	49.7	<0.1	

炎症性腸疾患発症時検査 2

炎症性腸炎合併例数： 6

症例	年齢	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgD (mg/dL)	抗核抗体
1	8歳2ヶ月	1093	57	934		陰性
2	4歳3ヶ月	466 ~ 1120	39-56	588 ~ 1720		陰性
3	3歳1ヶ月	465 ~ 997	22.7 ~ 55	224 ~ 740	3.2	陰性
4	9歳4ヶ月	1040	18	759		不検
5	1歳頃	794	60.3	416	574	不検
6	2歳9ヶ月	619	276	12		不検

炎症性腸疾患発症時検査 3

炎症性腸炎合併例数： 6

症例	年齢	CH50 (U/mL)	CD3 (%)	CD19 (%)	CD4/8	PHA (cpm)	ConA (cpm)	NK活性
1	8歳2ヶ月	61.0	81.5	6.8	1.00	38500(232)	36300(232)	低下
2	4歳3ヶ月	58.0~73.6	50.3		1.91			
3	3歳1ヶ月	39.2~46.3	46.5		2.33	38466(187)	32540(300)	
4	9歳4ヶ月		68.9	24.9	1.58	273(?)	233(?)	不検
5	1歳頃					25504(138)	16164(138)	不検
6	2歳9ヶ月	49	70.0	26.0	2.41	212421(93)	61737(93)	低下

炎症性腸疾患消化管病理組織検査

施行例数： 6

	細胞浸潤	陰窩膿瘍	杯細胞減少	肉芽腫	その他の所見
1	単核、形質、MΦ	無		無	線維化
2	好中球、単核、 形質、MΦ	無	無	あり	肉芽組織、壊死、潰瘍 小円形細胞、MΦ浸潤
3	好中球、単核、 形質	無		無	回腸末端部肉芽組織、壊死 軽度の非特異的急性炎症
4	形質	無	無	無	非特異的炎症細胞浸潤
5	好中球、形質	あり	高度にあり	無	慢性炎症、腺管大小不同、 上皮再生性変化
6	単核、好酸球	無	無	無	過形成/炎症性ポリープ類似