

201128048B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と
治療ガイドラインの作成

平成22年～23年度総合研究報告書

平成24年 (2012年) 3月

研究代表者

小野寺雅史

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と
治療ガイドラインの作成

平成22年～23年度総合研究報告書

平成24年（2012年）3月

研究代表者

小野寺雅史

総合研究報告
(平成 22～23 年度)

厚生労働科学研究費補助金（難病疾患克服研究事業）
総合研究報告書

外胚葉形成不全免疫不全症の実態調査と治療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 小野寺雅史 国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部部長

研究要旨

外胚葉形成不全免疫不全症（EDA-ID）は歯芽欠損や発汗異常などの外胚葉形成不全に加え、結核やヘルペスウイルス属などのウイルス感染症に罹患しやすい免疫不全症で、その多くは X 連鎖劣性遺伝形式の NF- κ B essential modulator（NEMO）異常症である。現在まで 100 名程度の EDA-ID が報告されているが、現在まで我が国では詳細な患者調査はなされていない。

本研究では全国の医療機関に対しアンケート調査を行い、また、小児免疫不全症を専門とする医師に掘り起こし作業を依頼することで、結果的に NEMO 遺伝子に異常を持つ患者 14 名、うち明らかに EDA-ID と診断可能な 12 名の実態調査を行うことができた。同時に、これら EDA-ID では炎症性腸炎を発症することが多いことから、自然免疫異常症であり、比較的症例数の多い慢性肉芽腫症（CGD）に対しても同様の実態調査を行い、36 名の CGD 患者のうち炎症性腸炎を合併した 25 名についてもその実態を調査した。さらに、これら疾患の病態解明に関する基礎的研究や臨床経過に基づく患者検体解析も併行して行い、EDA-ID 等自然免疫異常により発症する炎症性腸炎の治療ガイドラインの策定を目指した。

分担研究者・所属機関・職名

小林 正夫
広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学・教授
有賀 正
北海道大学大学院医学研究科小児科学分野・教授
布井 博幸
宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・教授
瀧本哲也
国立成育医療センター研究所・室長
西小森隆太
京都大学大学院医学研究科発達小児科学・准教授
蓮井 正史
関西医科大学小児科・非常勤講師
平島 光臣
香川大学医学部医学系研究科免疫病理学・教授

研究協力者・所属機関・職名

鍵本 聖一
埼玉県立小児医療センター総合診療部・部長
荒谷 康昭
横浜市立大学大学院生命システム科学研究科・教授
水上 智之
宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野・助手
河合 利尚
国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部・室長

A. 研究目的

外胚葉形成不全免疫不全症（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、結核等の抗酸菌感染症、ニューモシスチス肺炎、ヘルペス脳炎、サイトメガロウイルス血症などの感染症に罹患しやすい免疫不全症である。EDA-ID は X 連鎖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。NEMO 異常症の原因遺伝子は X 染色体上にコードされる inhibitory of kappa B kinase γ （IKBK γ ）遺伝子であり、一般的には X 連鎖劣性遺伝形式で男児のみに NEMO 異常症は発症する。ただ、一方の allele の IKBK γ が完全に欠損した女児では優性遺伝として色素失調症（Bloch-Sulzberger 症候群）を発症することが知られている。病態としては NEMO タンパク質が NF- κ B の上流にあることから、NEMO 異常症では NF- κ B のシグナルが障害され、上記症状に加え炎症性腸炎など様々な臨床症状を呈することとなる。そのため、その診断は困難となり、我が国における実態は不明である。

本研究では、我が国の NEMO 異常症の実態を明らかにするために、全国の医療機関に対しハガキによる一次アンケート調査を行い、得ら

れた回答と小児免疫不全症を専門とする医師への掘り起こし作業依頼による EDA-ID の実態調査を行った。同時に、これら EDA-ID では炎症性腸炎を発症することが多いことから、自然免疫異常症であり、比較的症例数の多い慢性肉芽腫症 (CGD) に対しても同様の実態調査を行い、回答が得られた CGD 患者 36 名のうち炎症性腸炎を合併した 25 名についてその病態等を詳細に解析した。さらには、これら疾患に関する基礎的研究ならびに臨床経過に基づく患者検体解析を併行して行うことで、これら疾患に対する治療ガイドランの策定を目指した。

B. 研究方法と結果

1. NEMO 異常症の実態調査

全国 1196 の医療機関に対し EDA-ID 患者の診療有無に関するハガキによる一次アンケート調査を行い、回答が得られた 612 施設及び小児免疫不全症を専門とする医師への掘り起こし作業依頼にて最終的に NEMO 遺伝子に異常を有する患者 14 名、うち明らかに NEMO 異常症と診断可能であった男性患者 12 名の実態調査票を入手した。

なお、アンケートにおける調査内容が「疫学研究に関する倫理指針」でいう既存試料に該当するため、倫理面での配慮として患者が特定できるような個人情報は一切含まれず、遺伝情報に関しては連結可能匿名化とした上で収集した。また、その管理等に関しては国立成育医療研究センターの個人情報取り扱い規程を遵守して行った。

1) NEMO 異常症患者の一般情報

- ・ 症例数 男性 12 例
 - ・ 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)
 - ・ 炎症性腸炎発症時年齢 1 歳～9 歳 3 ヶ月 (中央値 3 歳 9 ヶ月)、
 - ・ 転帰 生存 11、死亡 1 (エンドトキシンショック)
 - ・ 診断は全て遺伝子診断による (表 1)
- #### 2) 発症時の臨床症状 (頻度の多い順)
- ・ 歯芽欠損 (100%)、発汗異常 (66.7%)、毛髪異常 (50%)、炎症性腸炎 (50%)
 - ・ 感染症 肺炎球菌 (50%)、抗酸菌 (33.3%)、ヘルペス属 (25%)、播種性 BCG (16.7%)
 - ・ 色素失調症 (25%)、精神発達遅滞 (25%)、

- ・ 母親の習慣性流産 (16.7%)、
 - ・ 難聴、大理石病、IgA 腎症、弱視、幽門狭窄症、唾液分泌過多 (8.3%)
 - ・ 身長・体重については年齢相当であった (図 1)
- #### 3) 炎症性腸炎発症時の検査所見
- ・ Hb 値の低下 (83%)、白血球増加 (83%)、血小板増加 (100%)、CRP (83%)、血沈促進 (100%)
 - ・ IgM 値増加 (16%)、IgA 値増加 (83%)
 - ・ CH50 高値 (50%)、PHA 低値 (16%)、NK 活性低下 (100% 2 名中 2 名)
- #### 4) 合併症としての炎症性腸炎の検討
- ・ 症例数 男児 6 例 (50%)
 - ・ 発症時年齢 1 歳～9 歳 3 ヶ月 (中央値 3 歳 9 ヶ月)
 - ・ 臨床症状として、食欲不振 (100%)、腹痛 (83.3%)、体重増加不良 (66.7%)、発熱 (50%)、下痢 (50%) 肛門周囲膿瘍 (33.3%)、貧血 (33.3%)、嘔吐・腹部膨満 (16.7%)、粘血便 (16.7%)
 - ・ 消化管内視鏡と病理所見 (施行例 6 名) 潰瘍形成 (100%)、偽ポリポーシス (66.7%)、血管透過性 (50%)、幽門狭窄 (16.7%) 炎症細胞の浸潤、陰窩膿瘍、杯細胞の減少、肉芽腫、線維化、壊死など
 - ・ 治療法

薬剤	症例	寛解	改善	無効
ステロイド	5	1	2	2
メサラジン	4	1	1	2
抗 TNF α 抗体	2	2	0	0
サラゾピリン	1	0	0	1
プロバイオティクス	1	0	0	1
シクロスポリン	1	0	0	1

5) その他の合併症

- ・ 重症感染症 (83.3%) 肺炎球菌 6、真菌 2、大腸菌 1、Ent aerogenes 1、Kleb pneumo 1
- ・ 皮膚疾患 (41.7%) 汗腺低形成 1、尋常性疣贅 1、慢性湿疹 1、MAC 症 1、白・褐色斑 1
- ・ 呼吸器疾患 (41.7%) 肺炎 4、BOOP1、肺石灰化 1
- ・ 耳鼻科疾患 (16.7%) 難聴 1、副鼻腔炎 1、中耳炎 1
- ・ 眼科疾患 (8.3%) 弱視 1、白内障 1
- ・ その他、播種性 BCG 感染症 (40%)、関節

炎 (16.7%)、脳炎・脳石化、アトピー性皮膚炎、紫斑病、血管炎、反復性アフタ性口内炎、夜尿症、水腎症 (8.3%)

- 6) アンケート調査協力施設 大阪医科大学、大阪大学、京都大学、群馬大学、新潟大学、日本医科大学、弘前大学、広島大学、宮崎大学の小児科及び国立成育医療研究センター免疫科

2. CGD 腸炎の実態調査

1) CGD 腸炎患者の一般情報

- ・ 症例数 36 例 (男性 34、女性 2)
- ・ 調査時年齢 2 歳 0 ヶ月～42 歳 4 ヶ月 (生存者の中央値 11 歳 7 ヶ月)
- ・ CGD 診断時年齢 0 ヶ月～16 歳 11 ヶ月 (不明 3)

- ・ CGD 腸炎例 25 例 (男性 23、女性 2)
- ・ CGD 腸炎発症時年齢 4 歳 2 ヶ月～42 歳 4 ヶ月 (生存者の中央値 4 歳 8 ヶ月)

- ・ 転帰 生存 31 (腸炎 22)、死亡 5 (腸炎例 3)

2) CGD 腸炎発症時の臨床症状

- ・ 37.5 度以上の発熱 (68%)、腹痛 (59.1%)、体重増加不良 (56.5%)、食思不振 (34.8%)
- ・ 下痢 (76%) : 4 回以上 42%、5～9 回 26%、10～14 回 16%、15 回以上 5%、不明 10%
- ・ 粘血便 (32%)、閉塞性イレウス (4%)、身長・体重については年齢相当であった (図 2)
- ・ 消化管内視鏡と病理所見 (施行例 20 名) 粘膜浮腫 (60%)、びらん (50%)、血管透過像 (45%)、潰瘍形成 (40%)、易出血性 (25%)、隆起性病変 (20%)、幽門部括約筋弛緩、十二指腸粘膜発赤・白苔、慢性胃炎、癒痕
炎症細胞の浸潤、陰窩膿瘍、杯細胞の減少、肉芽腫、線維化、壊死など
- ・ 治療法 (症例数、寛解・改善・無効数)

薬剤	症例	寛解	改善	無効
メサラジン	18	3	10	5
ステロイド	11	1	8	1
プロバイオティクス	10	4	5	0
サラゾピリン	3	0	2	1
シクロスポリン	1	0	1	0
ミゾリピン	1	0	0	0
デキサメタゾン	1	0	0	1

エレンタール	1	0	0	1
ポリカルボフィル Ca 細粒・メペンズラート・ファモチジン・ラベプラゾール	1	0	0	1

・ 同種造血幹細胞移植

10 症例、寛解 6、死亡 2、治療中 1、不明 1

- 3) アンケート調査協力施設: 大分県立病院、大阪医科大学、金沢大学、関西医科大学大滝井病院、関西医科大枚方病院、京都大学、熊本大学、久留米大学、高松赤十字病院、東京医科大学、富山大学、長崎大学、兵庫県立こども病院 (血液腫瘍科)、広島大学、北海道大学、宮崎大学、横浜市立大学及び国立成育医療研究センター免疫科

3. NEMO 異常症の reversion mosaicism

NEMO 遺伝子 IVS3 から Ex6 までの duplication mutation による NEMO 異常症において reversion mosaicism が高頻度にかかることを報告したが (Blood 103: 4565, 2004)、同症例の弟においても同様の reversion mosaicism を確認した。このため、我が国の NEMO 異常症患者における reversion mosaicism の有無を解析した。

方法: NEMO 遺伝子変異と NEMO タンパク質の活性低下を確認した NEMO 異常症患者より末梢血を採取し、FACS による正常 NEMO 蛋白質発現細胞の確認か cDNA のサブクローニングによる正常 NEMO cDNA の検出により reversion mosaicism と判断した。なお、maternal transfusion を否定するために、FISH 法による母親細胞の混入を確認した。また、NEMO タンパク質の活性低下に関しては NEMO 欠損ラット由来線維芽細胞株 N1 を用い、変異 NEMO 遺伝子を N1 細胞に transfection することで NF- κ B 活性をルシフェラーゼアッセイにて定量するを complementation assay にて行った。本実験に関しては施設倫理委員会の承認を得て行っている。

結果: FACS の結果、解析可能であった 10 症例中 3 例 (duplication mutation 2 例、D311 E) で正常 NEMO タンパク質発現細胞を確認した。これら細胞は異性間 FISH より患者本人のものであると判断された。残り 7 症例に関しては FACS による reversion mosaicism を確認ができなかったため、cDNA サブクローニングにて正常 cDNA の有無を確認した。結果、6 症例にお

いて正常 cDNA の存在を確認したが、1 例では確認されなかった (表 1 参照)

4. 炎症性腸炎における血漿ガレクチン 9

細胞接着に関わるレクチンのガレクチン 9 はアレルギーや炎症などの際に好酸球の遊走能を促進する分子で、免疫細胞や肺、消化器系の組織に分布され、特に活性化 T 細胞や癌細胞のアポトーシス誘導を誘導する興味深い分子である。また、ガレクチン 9 が感染症のマスター制御因子として機能することが報告されていることから、NEMO 異常症など炎症性腸炎を発症する疾患のバイオ・マーカーとして有用である可能性がある。本研究では、ガレクチン 9 と小児炎症性腸炎との関連性を検討するため、炎症性腸炎としてクローン病、ベーチェット病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に対し、血漿ガレクチン 9 を測定し、各々の疾患ならびにその病状との相関を検討した。

・結果 クローン病やベーチェット病では血漿ガレクチン 9 が高値を示し、病状の沈静化に伴いその値は低下した。白血球や CRP、好酸球数には相関を認めなかった。一方、潰瘍性大腸炎では血漿ガレクチン 9 は低値を示したが、食物アレルギーでは高値を示した。

5. その他 (臨床症状及び患者検体に関して)

1) CGD の残存活性酸素量と臨床症状の関連

- ・炎症性腸炎を合併したスプライズ変異による CGD 例では微量な活性酸素産生能を好中球に認めたが、単球からの活性酸素産生を認めなかった。
- ・de novo 変異による CGD の 2 症例では 1% 程度の活性酸素産生細胞を認めたが、易感染性ととも一例は肉芽腫形成、他方は軽い炎症性腸炎を認めた。
- ・好中球では 1% 程度、単球では 10% 程度ほどしか活性酸素産生細胞がないものでも何ら症状を呈しない保因者がいた。
- ・成人になっても重篤な感染症、炎症性腸炎を示さない、単球のみに活性酸素産生能を認める X-CGD 患者いた。

2) CGD 腸疾患における腸内細菌叢の検討

近年、一部炎症性腸炎において、その発症機序に腸内細菌の関与が指摘されていることから、CGD 患者の腸内細菌叢を解析することで CGD 腸炎との関連性を検討した。方法は腸炎既往者

6 例、腸炎非既往者 6 例、罹患例 3 例、対照群 (患児の母親) 8 例であり、予防投薬以外の抗生剤は使用していない状態で、便中の腸内細菌叢 DNA を制限酵素で消化し、16S リボゾーム DNA の多型 (T-RFLP) を調べることで腸内細菌の種類を決定した。

- ・キャリアー (母親) と健常人に相違はなし
- ・既往、非既往例に相違は無かったが、罹患例ではその腸内細菌種は減少していた。
- ・罹患症例における腸内細菌の種類は治療後の増加の傾向を示した。

3) CGD マウスの硫酸デキストラン誘発性大腸炎の解析

CGD 腸炎の発症機構を解明することを目的に、デキストラン硫酸塩誘発性大腸炎の重症度を、食細胞 NADPH-oxidase (gp91-phox) 欠損マウス (CGD マウス) と野生型マウスとで比較した。その結果、大腸への炎症細胞の集簇、杯細胞の消失、大腸上皮の剥離ともに CGD マウスの方が早期に観察された。集簇した炎症細胞の少なくとも一部は好中球とマクロファージであった。大腸炎患部の KC, MIP-2, TNF- α の産生量は CGD マウスの方が高値を示した。

C. 考 察

現在、EDA-ID は X 連鎖劣性遺伝形式をとる NEMO 異常症と常染色体優性遺伝子形式をとる I κ B 異常症に分けられるが、その大半は前者の NEMO 異常症によって発症する。事実、本研究で行った実態調査では 12 例の EDA-ID は全て NEMO 異常症であり、I κ B 異常症は確認できなかった (2 名の女性は NEMO 遺伝子の一アレルに欠損がある色素失調症 Bloch-Sulzberger 症候群と考えられた)。ただ、EDA-ID 自体が比較的に新しい疾患であることから、今後も継続して調査を進めることで、NEMO 異常症以外の EDA-ID が存在する可能性は十分にある。

今回の研究で我が国の 12 例の NEMO 異常症患者の実態が、その遺伝子変異を含め、明らかになった。それによると NEMO 異常症の診断時年齢は 2 ヶ月～12 歳 2 ヶ月であり、生存者の中央値は 11 歳 11 ヶ月 (2 歳 4 ヶ月～15 歳 11 ヶ月)、NEMO 遺伝子変異に特徴的な遺伝子変異 (hot spot) を認めなかった。また、従来の報告通り、外胚葉形成不全、免疫異常症とそれに関連する感染症 (特に肺炎球菌、抗酸菌などによる) および炎症性腸疾患の合併が多くみられたが、その一方で、身体的に正常域から大きな

ずれはなく、ときに精神発達遅滞を呈する例があった。免疫学的検査では、低IgG血症が少なく高IgA血症が多いこと、さらにはT細胞数の機能に異常を認めないがNK活性が低下していることが示された。炎症性腸炎を発症した症例は6名(50%)であり、その発症時年齢は1歳~9歳3ヶ月(中央値3歳9ヶ月)であり、内視鏡所見、病理所見とも特徴的なものを認めなかった。治療法としてはステロイド、メサラジン、アザチオプリンなどが上げられるが、全ての症例で効果があるわけではなかった。その中で抗TNF α 抗体の有効性は特記すべきものがあった。

次に、同様の自然免疫異常にて発症する慢性肉芽腫症(CGD)においても実態調査を行い、特に炎症性腸炎を合併した症例に注目して詳細な解析を行った。それによると、解析可能であった36症例(男性34名、女性2名)のうちCGD腸炎を発症したのは25症例(男性23名、女性2名)で、発症時期は1歳5ヶ月~39歳9ヶ月(中央値4歳8ヶ月)で、その転帰は生存31症例(腸炎例22症例)、死亡5症例(腸炎3症例)であった。臨床症状としては発熱、下痢が最も多く、その他に腹痛、体重増加不良、食思不振などがあり、内視鏡的には粘膜浮腫や糜爛などが多く、狭窄等を伴う隆起性病変(肉芽腫形成)などは少なかった。検査所見では白血球の増多やCRP、赤沈の上昇などがあるが特徴的に検査所見は乏しかった。治療としては、メサラジン、ステロイド、プロバイオティクスなどが多く、免疫抑制剤のシクロスポリンやミゾリビン、イムランなどを使用した症例は少なかった。また、他の炎症性腸炎で用いられる抗TNF α 抗体(レミケード)を使用した例は無かった。

NEMO異常症における炎症性腸炎とCGD腸炎の比較(表2参照)であるが、発症年齢はその中央値で3歳9ヶ月と4歳8ヶ月であり、その臨床症状も同様なものが多かった。また、CGD腸炎の特徴とされる肉芽腫形成による狭窄などは見られたものの内視鏡・病理所見的にはこれら両疾患に差を認めなかった。特に、CGDにおいて比較的早い段階から内視鏡を施行した例では、軽度の浮腫やアフタ、びらんが主であることから、CGD腸炎においても病初期においては同様の病態を示している可能性が示唆された。治療に関しては、ステロイドやメサラジンが主であり、一部、免疫抑制剤の使用された例もあるが大方同様の薬剤で治療されていた。ただ、NEMO腸炎ではTNF α 抗体(レミケ

ード)を用いた例で著効を認めたが、CGDにおいてはNEMO異常症より免疫系低下が強いため、時にTNF α 抗体の使用が重篤な感染症を誘発することがあり、我が国においては使用経験がなかった。逆に、CGD腸炎では造血幹細胞移植を行う場合があるが、NEMO異常症では症例数も少ないこともあるが、その数は稀であった。

今回、解析したNEMO遺伝子に異常を持つ症例10例中9例でreversion mosaicismを認めた。原発性免疫不全症では、時にreversion mosaicismを認め、特にADA欠損症やWiskott-Aldrich症候群(WAS)などでその頻度が高い。reversion mosaicismの原因は不明な点が多いが、一般にその遺伝子の発現が増殖や生存に関して正に働く場合はその傾向が強いと報告されている。また、NEMO遺伝子のように偽遺伝子を有する場合は、その頻度が増加することが予想される。ただ、reversion mosaicismと炎症性腸炎の発症との関連は不明であった。確かに、抗TNF α 抗体が著効し、マウスのケースでNEMO遺伝子欠損とTNF α 受容体欠損マウスでは重度の腸炎を発症しないことから、炎症性腸炎にTNF α が関与していることは疑いのないことであり、その産生細胞がreversionにより正常化したT細胞である可能性はある。ただ、reversion mosaicismを起こした例で必ずしも炎症性腸炎は起こっておらず、また、逆にreversion mosaicismを起こしていない症例においても炎症性腸炎が起こっていることから、炎症性腸炎発症のためには他に何らかの要因が必要なかもしれない。

今回の研究で、NEMO異常症やCGD腸炎の病態を把握する種々の検査の有用性が検討された。その一つがガレクチン9で、このガレクチン9が免疫細胞や消化器系の組織に分布されることを考えると、その可能性は高く、事実、クローン病やベーチェット病においてガレクチン9は高値を示し、病状の沈静化に伴い低下傾向を示した。また、便中の腸内細菌叢の解析も、病状が早期のうちから腸内細菌叢が変化することを考えると早期診断に有用と考えられる。さらに、活性酸素産生細胞の種類(好中球、単球)による病状の違いも重要であり、今後は一律の活性酸素を測定するのではなく、細胞分取により活性酸素産生能の測定が病態の解明に重要かと思われる。

D. 結論

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

な研究を行った。

- ・ 全国 12 名の NEMO 異常症患者に対し実態調査を施行し、遺伝子変異を含めた患者の実態を把握した。
- ・ 治療に関しては、ステロイド、メサラジンが主体となり、必要に応じて TNF α 抗体の使用を考慮された。
- ・ 便中の腸内細菌叢の解析や血漿ガレクチン 9 の測定にてその病状を早期にうちに把握し、早い段階での内視鏡による診断が必要と思われた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

別表

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特許出願中 (平島光臣) : ガレクチン 9 を分泌する細胞及びその応用技術
(特願2010-274467) (2010.12.9出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 NEMO遺伝子異常症一覽

	診断時年齢	性別	NEMO変異部位	診断	NEMOタンパク	Mosaicism
1	5歳	男	A169p(505G>C)	NEMO異常症		○ cDNA
2	4歳4ヶ月	男	R182P(545G>C)	NEMO異常症		○ cDNA
3	3歳1ヶ月	男	L227P(680T>C)	NEMO異常症		x
4	9歳	男	R175P(524G>C)	NEMO異常症	発現なし	○ cDNA
5	3歳11ヶ月	男	Q348X(1042C>T)	NEMO異常症		
6	4ヶ月	男	1168insC	NEMO異常症		○ cDNA
7	3歳4ヶ月	男	D311E(C931>G)	NEMO異常症		○ FACS
8	2ヶ月	男	IVS3-Ex6 dyplication	NEMO異常症	発現低下	
9	12歳2ヶ月	男	IVS6-1G>C	NEMO異常症	発現低下	○ FACS
10	不明	男	R175P(524G>C)	NEMO異常症		○ cDNA
11	10歳5ヶ月	男	E315Q(943G>C)	NEMO異常症		
12	11歳1ヶ月	男	Q183H(549G>C)	NEMO異常症		○ cDNA
13	7歳4ヶ月	女	D406V(1217A>T)	Bloch-Sulzberger (?)		
14	5ヶ月	女	Ex4 to 10 deletion	Bloch-Sulzberger		○ FACS

表2 NEMO腸炎とCGD腸炎の比較

	NEMO腸炎	CGD腸炎
症例数	6例(6/12=50%)	25例(男23、女2、25/36=70%)
疾患発症時年齢	4歳4ヶ月(2ヶ月～12歳2ヶ月)	5ヶ月(0ヶ月～11歳1ヶ月)
腸炎発症時年齢	3歳9ヶ月(1歳～9歳3ヶ月)	4歳8ヶ月(1歳5ヶ月～39歳9ヶ月)
臨床症状	食欲不振(100%)、腹痛(83%) 体重増加不良(67%) 発熱(50%)、下痢(50%) 肛門周囲膿瘍(33%)、貧血(33%) 粘血便(17%)、嘔吐・腹部膨満(17%)	食欲不振(35%)、腹痛(60%) 体重増加不良(57%) 発熱(68%)、下痢(76%) 肛門周囲膿瘍(8%)、貧血(39%) 粘血便(32%)、嘔吐・腹部膨満(8%)
内視鏡所見	潰瘍形成(100%)、偽ポリポース(67%) 血管透過性消失(50%)、幽門狭窄(17%)	潰瘍形成(40%)、偽ポリポース(5%) 血管透過性消失(45%)、幽門狭窄(5%) 粘膜浮腫(60%)、びらん(50%)
病理所見	炎症細胞浸潤(100%)、陰窩膿瘍(17%) 杯細胞減少(17%)、肉芽腫(17%) 線維化、潰瘍、腺管大小不同	炎症細胞浸潤(100%)、陰窩膿瘍(5%) 杯細胞減少(5%)、肉芽腫(80%)
治療	ステロイド 5(寛1 改2 無2) メサラジン 4(寛1 改1 無2) 抗TNF α 抗体 2(寛2 改0 無0) アザチオプリン 2(寛1 改0 無1) サラゾスピリン 1(寛0 改0 無1) プロバイオティクス 1(寛0 改0 無1) シクロスポリン 1(寛0 改0 無1)	ステロイド 10(寛1 改8 無1) メサラジン 18(寛3 改10 無5) サラゾスピリン 2(寛1 改0 無1) プロバイオティクス 10(寛4 改5 無1) シクロスポリン 1(寛0 改1 無0) ミゾリビン 1(判定不能) デキサメタゾン 1(寛0 改1 無0)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究者名	発表者氏名 (3名まで)	論文タイトル名	発表誌名	巻 ページ	出版 年
小野寺雅史	Namba T, Mochizuki H, Suzuki R, et al.	Time-lapse imaging reveals symmetric division of GFAP-expressing progenitors for expansion of postnatal dentate granule neurons.	PLoS ONE	6: 25303	2011
	Kawahara M, Chen J, Sogo T, et al.	Growth promotion of genetically modified hematopoietic progenitors using antibody/c-Mpl chimera.	Cytokine	55: 402-408	2011
	Maeyama Y, Otsu M, Kubo S, et al.	Intracellular estrogen receptor-binding fragment associated antigen 9 exerts in vivo tumor promoting effects via its coiled-coil region.	Int J Oncology	39: 41-49	2011
	Fujisawa Y, Nabekura T, Kawachi Y, et al.	Enforced ROR(gamma)t expression in hematopoietic stem cells increases regulatory T cell number, which reduces immunoreactivity and attenuates hypersensitivity in vivo.	Asian Pac J Allergy Immunol	29: 86-93	2011
	Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al.	Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing a constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia.	Blood	117: 5479- 5484	2011
	Sugiyama H, Onuki K, Ishige K, et al.	Potent In Vitro and In Vivo Antitumor Activity of Sorafenib Against Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cells.	J Gastroenterol	46: 779-789	2011
	Kawai T, Kusakabe H, Seki A, et al.	Osteomyelitis due to triethoprim/sulfamethoxazole-resistant Edwardsiella tarda infection in a patient with X-linked chronic granulomatous disease.	Infection	39: 171-173	2011
	Tozuka Y, Kumon M, Wada E, et al.	Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring.	Neurochem Int	57: 235-247	2010
	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

	Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, et al.	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 FlowMetab	30: 299-310	2010
小林 正夫	Karakawa S, Okada S, Tsumura M, et al.	Decreased Expression in Nuclear Factor- κ B Essential Modulator Due to a Novel Splice-Site Mutation Causes X-linked Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol	31: 762-772	2011
	Liu L, Okada S, Kong XF, et al.	Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis.	J Exp Med	208: 1635-1648	2011
	Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al.	Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan.	J Clin Immunol	31: 309-314	2011
	Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, et al.	Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects.	J Allergy Clin Immunol	128: 223-225 e2	2011
	Shirao K, Okada S, Tajima G, et al.	Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.	Hum Genet	127: 619-628	2010
	Kihara H, Ohno N, Karakawa W, et al.	Significance of immature platelet fraction and CD41-positive cells at birth in early onset neonatal thrombocytopenia.	Int J Hematol	91: 245-251	2010
	溝口洋子, 岡田 賢, 小林正夫	血液疾患における病態解析研究の進歩:先天性好中球減少症発症機構解明の進展	血液・腫瘍科	60: 118-124	2010
	溝口洋子, 小林正夫	好中球減少症	小児科	51: 958-994	2010
有賀 正	Saito M, Nagasawa M, Takada H, et al.	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
	Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, et al.	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
	Yamada M, Arai T, Oishi T, et al.	Determination of the deletion breakpoints in two patients with contiguous gene syndrome encompassing CYBB gene.	Eur J Med Genet,	53: 383-388	2010
布井 博幸	Moritake H, Hidaka F, Kamimura S, et al.	Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis.	Pediatr Int	54: 147-150	2012

	Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al.	Successful Treatment with Infliximab for Inflammatory Colitis in a Patient with X-linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol	32: 39-49	2012
	Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al.	Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K.	Rheumatology	50: 1916- 1920	2011
	Kawachi S, Matsushita T, Sato T, et al.	Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus.	J Clin Virol	51: 68-72	2011
	Phung TT, Luong ST, Kawachi S, et al.	Interleukin 12 and myeloperoxidase (MPO) in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome due to Avian influenza (H5N1) infection.	J Infect	62: 104-106	2011
	Kato I, Umeda K, Awaya T, et al.	Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab.	Pediatr Blood Cancer	54: 329-331	2011
	Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, et al.	Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update).	Blood Cells Mol Dis.	45: 246-265	2010
西小森隆太	Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, et al.	The CD40-CD40L axis and IFN-gamma play critical roles in Langhans giant cell formation.	Int Immunol.	24: 5-15	2012
	Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, et al.	Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome.	J Pediatr.	158: 155-159	2011
	Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, et al.	Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases.	J Paediatr Child Health.	48: E122- 125	2012
	Imamura M, Kawai T, Okada S, et al.	Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation.	J Clin Immunol.	31: 802-810	2011
	Ishimura M, Takada H, Doi T, et al.	Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan.	J Clin Immunol	31: 968-976.	2011
	Karakawa S, Okada S, Tsumura M, et al.	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	31: 762-772	2011

	Kusunoki T, Morimoto T, Sakuma M, et al.	Total and low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with atopy in schoolchildren.	J Pediatr.	158: 334-336	2011
	Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, et al.	Successful Treatment with Infliximab for Inflammatory Colitis in a Patient with X-linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol	32: 38-49	2011
	Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, et al.	Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein.	Blood	118: 1225- 1230	2011
	Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, et al.	Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation.	Mod Rheumatol	21: 641-645	2011
	Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al.	High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study	Arthritis Rheum	63: 3625- 3632	2011
	Watanabe T, Sato M, Gohda F, et al.	Case report; a case of familial Mediterranean fever diagnosed in adult.	Nihon Naika Gakkai Zasshi	100: 1041- 1043	2011
	Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, et al.	A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene.	Rheumatology	49: 194-196	2010
	Kambe N, Satoh T, Tanizaki H, et al.	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
	Kambe N, Nakamura Y, Saito M, et al.	The inflammasome, an innate immunity guardian, participates in skin urticarial reactions and contact hypersensitivity.	Allergol Int	59: 105-113	2010
蓮井 正史	Hasui M, Kaneko K, et al.	Different phenotypes of HNF1B deletion mutants in familial multicystic dysplastic Kidneys.	Clinical Nephrology		2012
	Ito T, Taniuchi S, Tsuji S, et al.	Diagnosis of Autoimmune Neutropenia by Neutrophil-bound IgG and IgM Antibodies.	J Pediatr Hematol Oncol	33: 552- 555	2011
	Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, et al.	A family with X-linked benign familial hematuria.	Pediatr Nephrol	25: 545-548	2010
	Kaneko K, Hasui M, Hata A, et al.	Focal segmental glomerulosclerosis in a boy with Dent-2 disease.	Pediatr Nephrol	25: 781-782	2010
	蓮井正史、金子一成	輸液療法	小児内科	42: 265-270	2010

平島 光臣	Sakai K, Kawata E, Ashihara E, et al.	Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis.	Eur J Immunol	41: 67-75	2011
	Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, et al.	Dysregulation of TIM-3-galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways.,	J Immunol	186: 2897- 2829	2011
	Iqbal AJ, Sampaio AL, Maione F, et al.	Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect.	Am J Pathol	178: 1201- 1209	2011
	Lv K, Xu W, Wang C, et al.	Galectin-9 administration ameliorates CVB3 induced myocarditis by promoting the proliferation of regulatory T cells and alternatively activated Th2 cells.,	Clin Immunol	140: 92-101	2011
	Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, et al.	Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8+ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia.,	Blood	117: 4501- 4510	2011
	Kojima K, Arikawa T, Saita N, et al.	Galectin-9 attenuates acute lung injury by expanding CD14+ plasmacytoid dendritic cell-like macrophages.	Am J Respir Crit Care Med	184: 328-339	2011
	Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, et al.	Functional characterization of lipopolysaccharide derived from symbiotic bacteria in rice as a macrophage-activating substance.	Anticancer Res	31: 2467- 2476	2011
	Reddy B, Sehrawat S, Suryawanshi A, et al.	Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency.,	J Immunol	187: 5745- 5755	2011
	Sakai K, Kawata E, Ashihara E, et al.	Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis.	Eur J Immunol	41: 67-75	2011
	Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, et al.	Dysregulation of TIM-3/Galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways.	J. Immunol	186: 2897- 2909	2011
	Iqbal AJ, Sampaio AL, Maione F, et al.	Endogenous galectin-1 in a murine model of paw edema: emerging notion of galectin-9 pro-resolving effect.	Am J Pathol	178: 1201- 1209	2011
	Arikawa T, Saita N, Oomizu S, et al.	Galectin-9 expands immunosuppressive macrophages to ameliorate T cell-mediated lung inflammation.	Eur J Immunol	40: 548-558	2010
	Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, et al.	Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways.	Leukemia	24: 843-850	2010
	Tanikawa R, Tanikawa T, Hirashima M, et al.	Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway.	BBRC	394: 317-322	2010

	Katoh S, Nobumoto A, Matsumoto N, et al.	Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia.	Int Arch Allergy Immunol.	153: 294-302	2010
	Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, et al.	Targeting activating transcription factor 3 by galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia.	Mol Cancer Res.	8: 994-1001	2010
	Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, et al.	Preparation of lipopolysaccharide derived from Pantoea agglomerans labeled with fluorescence as a tracer for kinetics analysis.	Anticancer Res	30: 3151-3157	2010
	Dardalhon V, Anderson AC, Karman J, et al.	Tim-3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells.	J. Immunol.	185: 1383-1392	2010
	Mishra R, Grzybek M, Niki T, et al.	Galectin-9 trafficking regulates apical-basal polarity in Madin-Darby canine kidney epithelial cells.	PNAS	107: 17633-17638	2010
	Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, et al.	A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in chronic hepatitis C infection.	Plos One	5: e9504	2010
	Sehrawat S, Reddy PB, Rajasagi N, et al.	Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8+ T cell response.	PLOS Pathogens	6: e1000882	2010
	Horlacher T, Oberli MA, Werz DB, et al.	Determination of carbohydrate-binding preferences of human galectins with carbohydrate microarrays.	ChemBioChem	11: 1563-1573	2010
	Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Siddiqi UR, et al.	The increase of plasma galectin-9 in a patient with insulin allergy: a case report.	Clin Mol Allergy	8: 12	2010
	Yoshida H, Teraoka M, Nishi N, et al.	X-ray structures of human galectin-9 C-terminal domain in complexes with a biantennary oligosaccharide and sialyllactose.	J Biol Chem	285: 36969-36976	2010
鍵本 聖一	Iwama I, Kagimoto S.	Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for intestinal Behçet disease in an adolescent.	J Ped Gastroenterol Nutr	53: 686-688	2011
	Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al.	Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis.	JPediatr Gastroenterol Nutr.	53: 34-39	2011
	鍵本聖一	肝性脳症、肝不全	小児科診療	89: 253-259	2011
	高野忠将, 岩間達, 関島俊雄, 他	一過性偽性低アルドステロン症の3例	日本小児救急医学雑誌	9: 54-57	2010

	田辺行敏, 小西健一郎, 西田裕哉, 他	新生児期にエコーウイルス6型の垂直感染により重症化を認めた新生児例	埼玉県医学会雑誌	44: 513-519	2010
	余田篤, 友政剛, 小林昭夫, 他	炎症性腸疾患(IBD) 治療の進歩とQOL 潰瘍性大腸炎の内科治療 小児のエビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診察ガイドラインを中心に	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	23: 102-106	2010
	金井宏明, 西崎直人, 平野大志, 他	高度の体重増加不良、低蛋白血症、電解質異常をきたした重症アトピー性皮膚炎の1例	日本小児腎不全学会雑誌	30: 192-194	2010
	大場大樹, 岩間達, 関島俊雄, 他	薬剤アレルギーを併発し診断、治療に難渋した脳梁膨大部病変を伴う急性脳症の女児例	小児科臨床	63: 2367- 2371	2010
	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幼児例	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	24: 27-31	2010
	Iwama I, Kagimoto S, Takano T, et al.	Case of pediatric Ménétrier disease with cytomegalovirus and Helicobacter pylori coinfection.	Pediatr Int	52: e200-203	2010
荒谷 康昭	Takeuchi K, Umeki Y, Matsumoto N, et al.	Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan.	Inflamm Res	61: 197-205	2012

