

難治性疣贅と類上皮細胞肉芽腫からなる多発性皮膚結節を伴った原発性免疫不全症の1例

A case of primary immunodeficiency with intractable warts and multiple granulomatous skin nodules

和歌山県立医科大学医学部 皮膚科)))

順徳医院)))

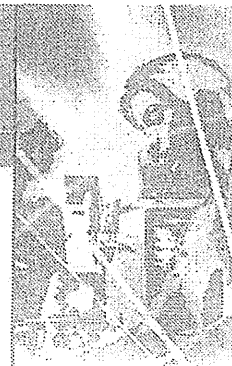
紀南病院血液内科)))

金澤 伸雄、古川 福実

井上 千津子

田村 志宣

患者は16歳男児。2歳半の時にIgA欠損症と診断されたが無治療であった。BCG以外のワクチンは接種しておらず、単純ヘルペス感染が重症化した既往がある。8歳頃から手足に疣贅を生じ、皮膚科的にあらゆる治療を行うも難治であった。血液検査でIgG低値とIgA欠損のほか、白血球、特に好中球とリンパ球の減少と血小板減少があり、WHIM症候群が疑われたが、骨髄は低形成であった。B細胞はほぼ欠失し、T細胞、特にCD4 T細胞が著明に減少し、末梢血のPHAに対する増殖反応も低下していた。顔面と体幹に自覚症状のないやや環状に隆起する小結節が散在性に出現したため検討したところ、組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めた。免疫染色にてBCG感染が疑われたが、PCRでは明らかな抗酸菌の感染は証明できなかった。末梢血、皮膚組織から抽出したDNAとともにCXCR4遺伝子の変異を認めなかったが、末梢血単核球におけるCXCL12刺激前後の細胞表面CXCR4発現の変化を検討したところ、刺激後も60%の残存を認め、細胞内取込みの低下が示唆された。以上の所見から、本症例を難治性疣贅と皮膚肉芽腫症を伴うWHIM症候群様原発性免疫不全症と診断した。血液内科にてG-CSF投与を継続的に行うも症状に改善なく、臍帯血を含めた骨髄移植の適否について検討中である。



STAT1機能獲得型変異を有する慢性皮膚 粘膜カンジダ症 (CMC) の臨床症状の検討

Clinical features of CMC caused by gain of function mutations in STAT1.

北海道大学医学部 小児科学分野)))

竹崎 俊一郎、山崎 康博、山田 雅文、小林 一郎、

有賀 正

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (Chronic mucocutaneous candidiasis: CMC) は皮膚・粘膜に反復性のカンジダ感染症を呈する一群の原発性免疫不全症である。CMCは遺伝形式が単一でないことから複数の原因によって構成されている疾患と考えられてきたが、CMCの原因と病態についてはほとんど解明されていなかった。最近Th17細胞や自然免疫系のパターン認識レセプターの発見を契機に、皮膚粘膜の真菌感染防御機構が飛躍的に解明されてきた。また網羅的な遺伝子解析方法の開発も加わり、CMCの原因と病態が徐々に明らかになってきた。2011年には、常染色体優性遺伝形式をとるCMCや孤発例のCMCの責任遺伝子としてSTAT1のcoiled-coil domain (CCD) に限局した機能獲得型変異が報告され、STAT1のCCD変異を有する患者には、皮膚粘膜カンジダ感染症以外に甲状腺機能低下症を合併する症例や脳動脈瘤、扁平上皮癌で死亡した症例が含まれていた。現在ではSTAT1機能獲得型変異がCMCの70-80%を占めると考えられている。今回我々は、独立した別家系のCMC 2患者で、STAT1のDNA-binding domain (DBD) に新奇de novoミスセンス変異T385Mを初めて報告し、CCDの変異と同様にSTAT1の脱リン酸化障害による機能獲得をきたすことを明らかにした。T385M変異を有する2患者は、これまでのCCD変異症例とは異なった肺炎球菌の反復感染に伴う気管支拡張症を来とし、そのうちの1例はさらに血球貪食症候群を発症し、その後原因不明の肺高血圧症で死亡した。血球貪食症候群は、IFN γ シグナルの亢進との関連が示唆されており、STAT1の機能亢進と関連して生じた可能性が考えられる。CMCのカンジダ感染症は通常皮膚粘膜に限局し、致命的感染症を生じることは稀である。しかし機能獲得型STAT1変異を有するCMC患者では、カンジダ感染症以外の反復性感染症によって気管支拡張症を発症した症例や、脳動脈瘤、扁平上皮癌を発症し死亡に至った症例が複数報告されている。このような多彩な臨床像を呈するSTAT1機能獲得型変異患者を正確に診断し、適切な治療法を選択するために、本疾患の臨床症状のスペクトラムと重症度を集計し、把握することが重要と考えられる。

STAT1機能獲得性変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症

Chronic mucocutaneous candidiasis diseases due to gain-of-function mutation in STAT1

広島大学 小児科)))

岡田 賢、小林 正夫

東京医科歯科大学小児科)))

森尾 友宏

Necker Enfants Malades Hospital)))

Julie Toubiana

The Rockefeller University)))

Kong Xiao-fei, Cypowyj Sophie, Boisson-Dupuis Stephanie,

Casanova Jean-Laurent

Necker Medical School)))

Abel Laurent, Picard Capucine, Puel Anne

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD: Chronic mucocutaneous candidiasis disease) は、皮膚・爪・口腔粘膜・外陰器を主病変とした、反復性または持続性の *C. Albicans* 感染を臨床的特徴とする。近年、STAT1の機能獲得性変異によりCMCDが発症することが明らかとされ、本邦においても多数の症例で同遺伝子の変異が同定されるようになった。STAT1の機能獲得性変異は、coiled-coil domain (CCD)、DNA-binding domain (DBD) に集中しており、同領域に30を超える機能獲得性変異が同定されている。今回我々は、CCD、DBDに変異を認めないCMCD患者で、STAT1のN-terminal domain (NTD) にヘテロ接合性の新規遺伝子変異 (R70H変異) を同定した。STAT1欠損線維芽細胞を用いた遺伝子発現実験でR70H変異は、IFN- γ 刺激に対するTyr701のリン酸化の亢進、GAF (gamma-interferon activation factor) のDNA結合能の亢進、GAS (interferon-gamma activated sequence) 転写活性能の亢進を示した。チロシンリン酸化阻害薬であるstaurosporine処理下でSTAT1の脱リン酸化を検討した結果、R70H変異は脱リン酸化障害を示し、既報の変異と同様の機序による機能獲得性変異と考えられた。これらの結果から、CCD、DBD以外にNTDにも機能獲得性変異が同定されることが示された。現在我々は、これらの変異がもたらす脱リン酸化障害の分子学的機序を解明するため、STAT1の主要な脱リン酸化酵素であるPTPN2 (TCF45) に注目し、両分子の結合状態について検討を行っている。一方これまでの検討で、我々は70症例を超えるSTAT1異常に伴うCMCD患者を同定している。症例が蓄積されるに従い、患者はCMCD以外に広範な臨床症状を示すことが明らかとなっており、これらの臨床的側面についても報告したい。



高IgE症候群に肺非結核性抗酸菌症を合併した2症例の検討

Investigation of two cases of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in hyper IgE syndrome

九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野))) 瀧本 智仁、小野 宏彰、石村 匡崇、高田 英俊、
野村 明彦、原 寿郎

九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学分野))) 大賀 正一

【はじめに】高IgE症候群 (HIES) はブドウ球菌を中心とする細胞外寄生菌による反復性の皮膚・肺の感染、乳児期早期に始まる難治性湿疹、血清IgE高値を特徴とする原発性免疫不全症である。今回我々はHIESに肺非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症を合併した2例を経験した。

【症例1 (28歳女性)】10歳時にHIESと診断した (STAT3 p.V463del)。肺炎を繰り返し、15歳時に気管支拡張症と診断した。23歳時に喀痰からMycobacterium intracellulareを検出したが、症状や画像所見の変化を認めないことから常在菌と考えて経過観察した。その後、24歳時にNTM感染症を発症しRFP+EB+CAMによる3剤併用療法を2年間行い、軽快した。同治療中止1年後に施行した胸部CTで空洞病変の進行と小結節影を認め、同菌による肺炎と考えて治療を再開している。

【症例2 (26歳女性)】2歳時にHIESと診断した (STAT3 p.S636F)。経過中、気管支拡張症を認めていた。26歳時、細菌性肺炎の治療中に血痰を認め、喀痰培養からM. aviumを検出した。NTM感染症と診断し3剤併用療法を開始した。

【考察】HIESはSTAT3、Tyk2、DOCK8等の遺伝子異常が原因で、Th1細胞やTh17細胞のヘルパーT細胞の分化障害を来すことが免疫不全の主病態と考えられている。HIESはブドウ球菌や緑膿菌、真菌等に対する易感染性に加え、抗酸菌感染症も多く報告されている。抗酸菌に対して易感染性を示す機序としては、Th17細胞などのヘルパーT細胞の分化障害、好中球走化性因子低下による好中球遊走能低下やマクロファージ活性化障害による肉芽形成能の低下、気管支拡張症や抗菌ペプチド産生障害による気道クリアランス低下などが挙げられる。非結核性抗酸菌は自然環境中に常在する菌であり、健康者では通常気道に侵入しても速やかに排除される。この為、NTM感染症の診断・治療開始の基準は、一般的に画像所見の有無をもって判断される。しかし、元来高率に気管支拡張症を合併するHIESにおいて、画像所見の変化を捉えることは容易ではない。HIES患者において同菌を検出した際に症状や画像所見を伴わない場合には、治療の是非や治療期間については一定の見解が得られていない。今回我々が経験したNTM感染症を合併したHIESの2症例を紹介し、過去の報告を交えてHIESに対する抗酸菌スクリーニングの必要性和適切な治療介入のタイミングについて検討する。

生後2か月からCD5,19,20陽性Bリンパ球のポリクローナル増多と肝脾腫を呈し、20歳時に難治性T細胞性リンパ腫を発症した1男子例

A boy with polyclonal CD5,19,20 positive B cell lymphocytosis and hepatosplenomegaly from his 2 months of age, who developed refractory subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma at his 20 years of age.

千葉県こども病院血液腫瘍科))

沖本 由理

千葉県こども病院血液腫瘍科))

角田 治美、種山 雄一、市川 大輔

千葉県こども病院病理))

堀江 弘

碧津中央病院小児科))

諏訪部 信一

千葉県がんセンター腫瘍・血液内科))

熊谷 匡也

【緒言】症例は、おそらく出生時から何らかのリンパ球分化異常により、B細胞の多クローン性増殖と肝脾腫を呈し、幼少時は易感染症を伴っていた。感染症は生命の危険を伴うことはなく、小学校入学以後は慢性中耳炎が続いたが、感染による入院歴はなくなっていた。ステロイド間欠的投与により徐々に肝脾腫は軽快したが、診断のつかないまま成人に達した時期にまれなT細胞性リンパ腫を発症し、化学療法無効にて亡くなられた1男子である。確定診断に至れなかった反省をこめ、症例を提示して諸先生方の御助言をお願いしたい。

【経過】生後2か月に発熱、発疹を主訴に某大学病院に入院した。リンパ球主体の白血球増多と肝機能障害、時に血小板減少を認め、ウイルスは発見されず乳児肝炎として経過観察となった。成長発達に問題はなかったが、その後もリンパ球増多と肝機能障害が継続し、1歳7か月時に当院感染症科に紹介となった。リンパ球増多による見かけ上の好中球減少があり、当科にも紹介となった。

【検査結果】

☆一般検査

<1y7m>WBC 26700/ μ l, RBC432万/ μ l Hb, 11.0g/dl, Ht 33.9%, Plt 17.5万/ μ l, TP 6.7g/dl, Alb 4.3g/dl, UN 8.0mg/ml, Crea 0.1mg/ml, Na 138mEq/l, K 4.3mEq/l, Cl 104mEq/l, GOT 135IU/ml, GPT 116IU/ml, LDH 941IU/ml, ALP 431IU/ml CRP 0.29mg/ml

WBC分画 band 3%, seg 10%, Ly 87%, mono 0%

☆リンパ球機能

<1y7m>T細胞7%, B細胞 87%, 末梢血リンパ球表面マーカー CD5 37.7%, CD19 87.6%, CD20 87.0%, HLA-DR

80.4%, 骨髄細胞LLA CD5 53.2%, CD10 53.2%, CD13 14.0%, CD19 67.0%, CD20 31.4%, HLA-DR 93.5%。

PHA刺激試験15303 (26000-53000), ConA刺激試験5846 (20000-48000)。

<1y9m>B細胞サブクラス IgG 70%, A 48%, M 89%, D 89%, κ 74%, λ 76%

<1y11m>IgGサブクラス IgG1 84.5%, IgG2 12.2%, IgG3 3.1%, IgG4 0.14%

<3y0m>IgG-FCR Tcell 4%, B cell IgG 0%, A 0%, M 93%, D 90%, κ 50%, λ 43%

<3y9m>CD16x57 0%, IgG 1%, A 2%, M 90%, D 89%, κ 42%, λ 43%

<4y0m>扁桃LLA CD2 26.4%, CD3 24.1%, CD5 35.2%, CD7 21.8%, CD19 75.3%, CD20 65.7%, HLA-DR 87.6%。

CD16 0.3%, CD56 0.0%, CD57 3.1%

<8y0m>NK活性 2%

<20y> FASの変異なし。FAS刺激によるannexin-V陽性細胞検査、正常対照と同程度に

細胞死が観察された。(富山大学 金兼先生)

☆抗体産生

<1y11m>HHV-6 IgG 160x, IgM <10x

<2y0m>DPTワクチン後 百日咳抗体 トウハマ株 20x, ヤマダ株 10x

<5y4m>EBVCA-IgG 160x, IgM <10, EADR IgG 10x, EBNA 80x

その他、麻疹、水痘、コクサッキーA16、インフルエンザ香港型など感染後に抗体上昇あり。

【経過】初診時 肝臓L5cm, 脾臓 5cm触知。以後脾臓はほぼ胸に達するほどとなったが、肺炎で入院時にステロイド投与すると、白血球数の著増(1万~8万/ μ l)とともに縮小し、ステロイド中止とともにもとに戻すことを繰り返した。2y0m壊疽性爪周炎で入院、4y0mに鼓膜チュービング、扁桃・アデノイド摘出、リンパ節生検施行、病理所見に特段の異常なし。5y5m, 5y6m, 6y6mに肺炎で3回入院、以後右下肺の血流障害が9yまで続いた。8y4m帯状発疹、以後は大きな感染症なく、近衛で慢性中耳炎の治療を継続していた。中耳炎は最終的に鼓膜欠損となり19歳で鼓膜再生術をうけた。8y0mより脾腫はプレドニオン30mg/dを3日間 2週毎に投与したところ、徐々に縮小し、15歳を越したところから触知しなくなった。20y4m高熱・汎血球減少、リンパ節腫脹出現し、入院。壊死性リンパ節炎の疑い濃厚としてプレドニオン投与で軽快。20y7m、皮下に結節が多数出現した。生検の結果、subcutaneous panniculitis like T cell lymphomaの診断となり、千葉県がんセンターにて化学療法を行ったが、治療抵抗性でありリンパ腫にて21y1m亡くなられた。

【結語】検査上は多クローン性B細胞性リンパ球増多、NK活性低値、臨床上是脾腫、軽度の易感染症を呈し、20歳にてまれなT細胞性リンパ腫を発症した症例を経験した。免疫不全症の精査を行わなかったため確定診断にいたらず、治療の遅れを招いた可能性があり、諸先生方の御助言を期待する。



白血球・血小板減少と多発奇形を合併した複合免疫不全症の1例

A case of combined immunodeficiency with leukopenia, thrombocytopenia and multiple malformation

九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野 1)

瀧本 智仁、赤峰 哲、田中 裕子、石村 匡崇、

高田 英俊、原 寿郎

【症例】生後4か月の男児。問診期歴・家族歴に特記事項なし。生下時に小顎症と口蓋裂を指摘され、小児歯科でフォローされていた。3か月時、発熱、咳嗽、体重増加不良を認め、肺炎の診断で前医に入院した。抗菌薬投与に反応が乏しく、呼吸状態は徐々に増悪した。血液検査ではリンパ球 $400\sim 500/\mu\text{L}$ 、IgG 140mg/dL 、IgA $<3\text{mg/dL}$ 、IgM 390mg/dL とリンパ球減少とIgGの低値を認め、原発性免疫不全症を疑われて当科紹介入院した。当科入院後、ニューモシチス肺炎と診断し、IVIgとST合剤投与を行い軽快した。肺炎の改善後も血球減少に変化はなく、リンパ球分画はT細胞 $243/\mu\text{L}$ 、B細胞 $54/\mu\text{L}$ 、NK細胞 $105/\mu\text{L}$ であった。また、胸部CT検査で胸腺は痕跡的であり、KRECは検出されたがTRECは検出感度以下であった。既知の原発性免疫不全症は否定的であり、染色体検査で22 trisomyと21 monosomyのモザイクを認めた。

興味深いことに、上述の異常核型細胞の割合は骨髄において高く、末梢血ではその割合が減少していた。更に、PHA未添加に対しPHA添加時の検体では、同様に異常核型細胞の割合が著しく減少した。これらの所見より、本症例でみられた血球減少は、分化や増殖などの刺激を受けた異常核型細胞の細胞死亢進に起因すると推測された。実際、T細胞受容体やB細胞受容体刺激などの各種刺激条件下やアポトーシスを誘導するstaurosporineを添加して培養した患者免疫細胞は、対照群に比し有意に細胞死が亢進しており、本仮説に矛盾しない結果であった。一方、骨髄線維芽細胞や頬粘膜上皮細胞において染色体異常は認めなかった。このことから、本染色体異常は血液細胞のみで生じた体細胞変異と推測され、合併奇形の原因は明らかでなかった。

本症例は、乳児期早期にニューモシチス肺炎を発症しており重症感染症のリスクが高いこと、血小板減少は徐々に進行しており出血のリスクが高いと考えられることから造血幹細胞移植の適応と判断した。生後7か月時にHLA一致の姉より骨髄非破壊的前処置を用いた骨髄移植を行った。Day 11に生着し、治療を要す移植関連合併症もなく経過は良好である。

ATM変異のない毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia疑い症例のエクソーム解析

Exome analysis of Ataxia Telangiectasia like disease without ATM mutation

東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野)))

高木 正稔

東京医科歯科大学大学院)))

金子 節子、今井 耕輔、森尾 友宏、水谷 修紀

東京大学医学部)))

小川 誠司

名古屋大学大学院)))

小島 勢二

毛細血管拡張性運動失調症Ataxia Telangiectasia (以下AT) は、ATM遺伝子の異常により生じる常染色体劣性遺伝病で、DNA損傷応答の障害により内分泌異常、小脳失調、免疫異常や悪性腫瘍など多彩な症状を呈する疾患である。その頻度は約5-10万人に1人とされている。ATM遺伝子はDNA損傷応答機構(DDR)の中で中心的な役割を持つ分子である。ATM以外にも様々な分子がDNA損傷応答に関わるが、その多くは疾患の責任遺伝子となり、変異による表現型として運動失調や免疫不全を呈するものが多い。代表的なものとしてNBS1変異によるNijmegen症候群、DNP-PKcs変異による重症複合型免疫不全症などがあげられる。免疫不全の表現型は軽度なものとして眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早期発症型失調症(AOA1)、色素性乾皮症(XP)を始め多くの神経疾患の発症がDNA損傷応答機構(DDR)の異常と密接に結びついていることが知られている。またその逆に単一の遺伝子変異で様々な表現型を取る遺伝子が知られている。Senataxin(STEX)の遺伝子変異では眼球運動失行を伴う失調症(AOA2)、若年発症ALS(ALS4)、進行性失調および震戦を伴うCharcot-Marie-Tooth病の3つの表現型をとる。今回、臨床的に毛細血管拡張性運動失調症(AT)と診断されるもATMの変異の認められなかった症例のエクソーム解析を行ったので、その結果を報告したい。



ACTH不応症、Fanconi貧血様の症状と悪性リンパ腫を合併した原発性免疫不全症の一例

A case of primary immunodeficiency with NK cell deficiency and ACTH-resistant adrenal insufficiency

東北大学病院 小児科))

大久保 幸宗

東北大学病院))

笹原 洋二、二瓶 真人、木越 隆晶、松本 琢磨、渡辺 祐子、
堀野 智史、入江 正寛、力石 健、菅野 潤子、藤原 幾磨、呉 繁夫

【はじめに】 ACTH不応症の多くはMC2RやMRAPなどの遺伝子異常によることが知られているが、合併症を伴うものは少ない。我々はFanconi貧血様の症状と悪性リンパ腫を発症し、NK細胞活性低下を伴う免疫不全症の経過を伴った一例を経験したので報告する。

【症例】 2歳女児。血族婚なし。出生時から全身の色素沈着、多数のカフェオレ斑、成長障害、発達遅延を認め、生後3ヶ月頃より頻回の気道感染や胃腸炎のため、入退院を繰り返していた。その後、好中球減少、血小板減少、貧血を認めたため1歳5ヶ月時当院紹介。身長69cm (-3.48SD)、体重6125g (カウプ指数13)、ACTHは3380pg/mlと著明高値、コルチゾールは2.8μg/dlと低く、ACTH負荷試験には無反応。染色体は46,XX。腹部CTで脾臓腫大を認めたが、副腎の異常は認めず。検査所見からACTH不応症と診断、ヒドロコルチゾン内服開始し、ACTHは正常化していた。骨髄検査で軽度の骨髄異形成の所見を認め、各種臨床所見も合わせFanconi 貧血も疑われたが、染色体断裂試験の結果は脆弱性の増加は有意ではなく、高濃度MMC/DEB添加にて分裂細胞が減少する現象が見られた。免疫学的検索ではNK細胞数およびNK活性の低下を認めた。2歳時頸部リンパ節腫脹を認め、精査にてEBV関連リンパ増殖性疾患(びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫)と診断、化学療法を施行中である。今後は悪性リンパ腫と原発性免疫不全の根治目的にRISTによる同種臍帯血移植を予定している。DNA helicaseの構成分子であるMCM4欠損症を疑ったが、ゲノムシーケンスでは有意な変異を認めず、Western blotでも正常長のバンドが認められた。

【考察】 ACTH不応症に合併症を伴うことは稀であるが、Fanconi貧血様症状を呈する例の報告は散見される。最近、NK細胞欠損に成長障害、副腎不全を伴ったMCM4欠損症家系が報告され、本症例の臨床像はそれらの報告例と極めて類似していた。DNA複製や修復過程の異常が推測されるが、今後更なる精査にて原因を解明していきたい。

Omenn症候群様症状を呈した完全型 DiGeorge症候群2例の解析

Clinical and immunophenotypic features of atypical complete DiGeorge syndrome

金沢大学 小児科)))

和田 泰三、ブクワン 東馬 智子、谷内江 昭宏

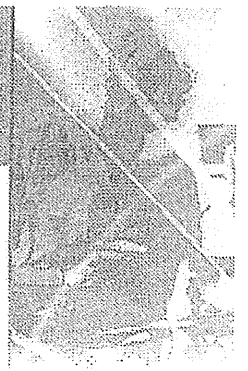
日本医科大学小児科)))

田嶋 華子、前田 美穂

埼玉県小児医療センター感染免疫科)))

田中 理紗、大石 勉

DiGeorge症候群は、胸腺の無または低形成、副甲状腺低形成による低Ca血症、先天性心疾患を伴う症候群である。胸腺無形成のため完全にT細胞が欠損する場合は完全型、胸腺低形成のためにT細胞がみられる場合は部分型と分類される。完全型は1%以下と稀で、DiGeorge症候群のほとんどが部分型である。完全型DiGeorge症候群のうち、乳児期のある時点でT細胞がオリゴクローナルに増殖し、Omenn症候群様の症状を示すことがあり、重症アトピー性皮膚炎や部分型DiGeorge症候群との鑑別を必要とする場合がある。今回、我々はそのような非典型的完全型DiGeorge症候群を2例経験したので報告する。両症例とも生後すぐに行われた心疾患の手術の際に胸腺が確認されず、T細胞の欠損、低Ca血症を認め、完全型DiGeorge症候群と診断された。しかし、その後乳児期早期に、好酸球増多、IgE高値、全身性皮疹、リンパ節腫脹が出現した。同時に増加してきたT細胞を解析したところ、CD4、CD8陽性T細胞とも強く活性化され、オリゴクローナルに増殖していた。したがって、両症例に認められたOmenn症候群様症状は、これら活性化T細胞のオリゴクローナルな増殖と関連していると考えられた。また、TCR Vβレバトア解析を含めたリンパ球解析が非典型的完全型DiGeorge症候群の早期診断に非常に有用であると考えられた。



IgA単独欠損症として紹介されRAG1 遺伝子変異を認めた1男児例

A case of IgA deficiency with RAG1 mutation

防衛医科大学校 小児科学講座)))

加藤 環、釜江 智佳子、本間 健一

横浜労災病院小児科)))

池川 健

横浜市立大学附属病院小児科)))

横須賀 とも子

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学)))

和田 泰三、谷内江 昭宏

東京医科歯科大学小児科)))

今井 耕輔、森尾 友宏

【はじめに】 RAG遺伝子異常症は、T-B-NK+SCID、Omen症候群、CID with $\gamma\delta$ /CMV、CID with granulomatous inflammation、destructive midline granulomatous diseaseなどいくつかの表現型となることが知られている。今回IgA単独欠損症として紹介されRAG1遺伝子変異を持つ症例を鑑別したので報告する。

【症例】 5歳男児。慢性中耳炎及び肺炎2回の既往があった。IgA単独欠損症としてPIDJを介して紹介された。血清IgG 896mg/dl、IgA<10mg/dl、IgM 122mg/dlとIgA単独欠損であった。IgEは4 IU/mlと上昇していなかった。MRワクチン接種3年半後の検査で麻疹IgG 13.8 (+)、麻疹IgM 1.94 (+) (2か月後再検でIgG 6.9 (+)、IgM 陰性化) であり、風疹はIgG<2.0 (-)、風疹IgM 0.34 (-) と上昇を認めなかった。水痘ワクチン接種5か月後の検査で水痘IgG<2.0 (-)、水痘IgM 0.20 (-)、その後水痘に罹患したが重症化はせず、その2か月後にIgG 27.9 (+)、IgM 0.59 (-) となった。リンパ球数は200-500/ μ lと減少し、好酸球の上昇は無かった。FACSでT細胞ではCD3+が40%/lymph、CD4/CD8=0.99と減少、CD4+CD45RA+は3.9%と減少しCD45ROにskewしていた。 $\gamma\delta$ T細胞は24%/CD3+lymphと増加していた。B細胞は、CD19+が0.6%/lymphと減少していたが、CSR memory、IgM memory ともに存在していた。NKは相対的に増加 (CD16+CD56+CD3+が40%/lymph)、DCはpDC、mDCともに認めた。PHA反応、ConA反応、およびTREC/KRECは低下していた。T細胞レパトアはCD8+T細胞でオリゴクローナルであった。現在ST合剤予防内服で感染症のコントロールは良好に経過している。遺伝子解析の結果、RAG1遺伝子にSIFT programでdeleteriousとされた2新規変異 (p.Glu455Lys、p.Arg764His) を認めた。両変異を母、弟はheterozygousに認め、父はwild typeであった。父、母、弟ともに無症状でFACS、TREC/KREC、T細胞のレパトアは正常であった。

【結論】 IgA単独欠損症の表現型を呈した症例で、RAG1遺伝子変異によると考えられる複合型免疫不全症を見出した。

SCID-X1 Multiple Reversion mosaicism 症例における長期的治療戦略の検討

Long-term observation of multiple reversion mosaicism of an IL2RG mutation

京都大学医学部附属病院 小児科 河合 朋樹、西小森 隆太、井澤 和司、八角 高裕、

小田 絃嗣、平家 俊男

症例は15歳男児。乳児期の発達発育に異常を認めず、1歳2ヶ月から細菌の気道感染を反復するようになった。1歳9ヶ月時に低ガンマグロブリン血症を指摘され、ガンマグロブリン補充療法を開始された。以後は重篤な感染症を発症することなく、水痘罹患時にも発熱なく、経口アシクロビル投与のみで、数日にて治癒にいたった。5歳時の胸部CTでは胸腺の低形成を認めた。9歳から全身皮膚に疣贅が出現し、免疫不全症の精査のために当科外来を受診した。末梢血単核球のフローサイトメトリー検査の結果、CD4T細胞、CD8T細胞ともにCD45RA+/CCR7+のナイーブT細胞がほとんど認めず、またNK細胞も欠損していた。B細胞数は正常相当であった。以上の結果からNK細胞が欠損する免疫不全症を考慮しスクリーニングを行ったところ、IL2RG抗原がB細胞、単球において低発現である一方、T細胞においてはIL2RG抗原が正常相当に発現しており、IL2RG変異の体細胞モザイクが疑われた。各細胞分画および母親のIL2RG遺伝子検査の結果からIL2RG変異のT細胞におけるReversion mosaicismと診断した。PHA、ConAによるリンパ球増殖能は幼児期は正常相当であったが、9歳時点では正常範囲をやや下回る程度となっており、また末梢血のTRECを測定したところ感度未満であった。全身皮膚疣贅が出現したことからも細胞性免疫が徐々に低下してきていることが危惧されたが、その他に易感染性を認めず、自宅にて不都合なく過ごしていることから、造血幹細胞移植を行わず、ガンマグロブリン補充療法を継続することとした。診断後6年間、患者の臨床症状の観察および、定期的なリンパ球数、PHA、ConAによるリンパ球増殖能を評価を行った。全身皮膚の疣贅が持続したが、易感染性兆候は認めなかった。しかしリンパ球数および、PHA、ConAによるリンパ球増殖能は14歳ごろより徐々に低下傾向を認めた。今後の造血幹細胞移植などを含めた長期的な治療戦略について文献的考察を含め検討する。



国内SCID140症例の造血幹細胞移植成績について

Retrospective analysis of 140 stem cell transplantations for severe combined immunodeficiency in Japan

東京医科歯科大学 小児・周産期地域医療学講座 寄附講座)))

今井 耕輔

金兼 弘和、久間木 悟、有賀 正、笹原 洋二、小島 勢二、上松 一永、高田 英俊、
宮脇 利男、原 寿郎、野々山 恵章、矢部 普正、森尾 友宏

国内の重症複合免疫不全症 (SCID) の造血幹細胞移植成績を検討するために、3つのデータベースを比較し、検討した。一つは日本造血細胞移植学会の統合データベースであるTRUMPである。TRUMPは骨髓移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワーク、日本小児血液学会、日本造血細胞移植学会の4組織で別々に行っていた移植症例登録を一元化したものである。140例153回 (男:女=119:34) の1974年から2010年までのSCIDの移植データが登録されており、生存例は77例であり、10年間の生存率は55.6%であった。

ドナータイプ別ではHLA適合同胞が32例で81.3%、非血縁臍帯血は50例で69.5%、血縁非適合が60例で36.6%であった。

2つめは、厚生省PID調査研究班で2005年度に行われた全国小児科標榜施設へのアンケートと2次調査から得られたもので、1981年から2005年までの初回移植61例を含んでいる。うち、48例がTRUMPに含まれていた。B+SCID45例、B-SCIDが13例、ADA欠損症が3例であり、10年生存率は69.3%であった。移植時合併症のあった35例では53.3%であり、合併症のない26例の88.6%に比べ、有意に予後が不良であった ($p=0.003$)。死因となった合併症としては特にサイトメガロウイルス感染症が重要であった。

3つめのデータベースは、厚生省PID調査研究班、理化学研究所、かずさDNA研究所の共同研究であるPIDJデータベースである。112例が登録されていたが、移植情報が乏しく、24例のみ、TRUMPデータベースとひもづけが可能であった。PIDJデータベースからは、二次調査により、移植前に死亡した症例の抽出、遺伝子型の同定が可能であり、TRUMPデータベースから生年月日情報が得られれば、詳細な移植情報も得ることが可能であるため、病型毎の予後等についての検討が可能となる。

IV 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
原 寿郎	原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome	永井良三、大田健	今日の治療と看護(改訂第3版)	南江堂	東京		印刷中
原 寿郎	免疫疾患	原寿郎、高橋孝雄、細井創	標準小児科学 第8版	医学書院	東京		印刷中
原 寿郎	第1章 血液系疾患の医療ニーズ 第3節 原発性免疫不全症候群		希少疾患／難病の診断・治療と製品開発	(株)技術情報協会	東京	2012	593-610
原 寿郎	4.発熱の診断における自己炎症性疾患・原発性免疫不全症の位置づけ	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自己免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	47-52
原 寿郎	23 免疫不全	熊ノ郷淳、阪口薫雄、竹田潔、吉田裕樹	免疫学コア講義 改訂3版	南山堂	東京	2012	234-52
原 寿郎	発熱の原因と診断	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	1-12
原 寿郎	その他の自己免疫・免疫関連疾患	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	103-5
原 寿郎	自己炎症性疾患 総論	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	198-9
原 寿郎	Cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	215-7
種市尋宙、宮脇利男	原発性免疫不全症候群 1. 液性免疫不全を主とする疾患	門脇孝、永井良三	カラー版 内科学	西村書店	東京	2012	1321-3
西田直徳、宮脇利男	免疫不全症 2. 主として抗体不全を示す疾患	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	160-6
有賀 正	原発性食細胞機能不全症	門脇孝、永井良三	内科学	西村書店	東京	2012	1329-32
有賀 正	免疫不全症候群	五十嵐隆	「発熱の診かたと対応」小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2011	190-3
有賀 正、大倉有可	補体欠損症	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	191-7
小林一郎、有賀正	多内分泌腺症、腸疾患を伴う免疫調節障害(X連鎖性)(IPEX)症候群	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	172-174
森尾友宏	第21章 先天性免疫不全症 Wiskott-Aldrich症候群	遠藤文夫	最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中谷書店	東京	2012	840-42
森尾友宏	第19章 リウマチ性疾患 アレルギー性疾患 先天性補体欠損症 免疫不全症	赤林朗、大内尉義、黒川峰夫、小池和彦、辻省次、長瀬隆英、藤田敏郎、森屋恭爾、山本一彦、門脇孝、永井良三	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	1333-4
近藤直実、大西秀典、渡邊倫子	原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置付け	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	2-31
谷内江昭宏	Majeed症候群	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	218-20
谷内江昭宏	DIRA (インターロイキン1受容体アンタゴニスト欠損症)	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	221-3
谷内江昭宏	家族性地中海熱 (FMF)	近藤直美、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	67-9
谷内江昭宏	Case 1. 家族性地中海熱 (FMF)	近藤直美、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	198-9
八角高裕、平家俊男	家族性地中海熱	原 寿郎	小児の発熱 AtoZ	診断と治療社	東京	2012	200-4
八角高裕、平家俊男	高IgD症候群	原 寿郎	小児の発熱 AtoZ	診断と治療社	東京	2012	205-8
平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の診断と治療	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	32-9

酒井秀政、平家俊男	高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠乏症)	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	70-2
井澤和司、西小森隆太、平家俊男	クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	73-7
酒井秀政、平家俊男	症例:高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠乏症)	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	200-1
井澤和司、西小森隆太、平家俊男	症例:クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	202-3
笹原洋二	複合免疫不全症	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	155-9
笹原洋二	DiGeorge症候群	小児内科、小児外科編集委員	小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	234-5
河野 肇	動脈硬化と自然免疫	山口 徹、高本眞一、小室一成、佐地 勉	Annual Review 循環器 2012	中外医学社	東京	2012	42-8

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版
Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, <u>Imai K</u> , <u>Morio T</u> , <u>Kobayashi M</u> , <u>Nonoyama S</u> , <u>Hara T</u>	Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.	Clin Endocrinol	77	628-34	2012
Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, <u>Hara T</u>	Two cases of partial dominant interferon- γ receptor 1 deficiency that presented with different clinical courses of bacille Calmette-Guérin multiple osteomyelitis.	J Infect Chemother		in press	
Kusuhara K, Hoshina T, Saito M, Ishimura M, Inoue H, Horiuchi T, Sato T, <u>Hara T</u>	Successful treatment of a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome using a half-dose ofetanercept.	Pediatr Int	54	552-5	2012
Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, Mizuno Y, <u>Hara T</u>	NKRP1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection.	Hum Immunol	73	623-8	2012
Yamamura K, Ihara K, Ikeda K, Nagata H, Mizuno Y, <u>Hara T</u>	Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease.	Int J Immunogenet	39(2)	119-25	2012
Onoyama S, Ihara K, Yamaguchi Y, Ikeda K, Yamaguchi K, Yamamura K, Hoshina T, Mizuno Y, <u>Hara T</u>	Genetic susceptibility to Kawasaki disease: analysis of pattern recognition receptor genes.	Hum Immunol	73	654-60	2012
Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, <u>Hara T</u>	Thrombocytosis in asplenia syndrome with congenital heart disease: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism.	Int J Cardiol		in press	
Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, <u>Hara T</u>	Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Pediatr Blood Cancer	59	265-70	2012
Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, <u>Hara T</u>	Differential transmission and postnatal outcomes in triplets with intrauterine cytomegalovirus infection.	Pediatr Dev Pathol	15(2)	151-5	2012
Kanegane H, Yang X, Zhao M, Yamato K, Inoue M, Hamamoto K, Kobayashi C, Hosono A, Ito Y, Nakazawa Y, Terui K, Kogawa K, Ishii E, Sumazaki R, <u>Miyawaki T</u>	Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis.	Pediatric Allergy & Immunology	23	488-93	2012
Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, Kawashima H, Kato F, Fujiwara S, <u>Yachie A</u> , <u>Zhao X</u> , <u>Miyawaki T</u> , Kanegane H	Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2.	Herpesviridae	3	1	2012
Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hanamoto K, Miyashita R, <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u> , Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, <u>Miyawaki T</u>	Clinical and Genetic Characteristics of XIAP Deficiency in Japan.	J Clin Immunol	32	411-20	2012
Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, <u>Ohara O</u> , <u>Kamae C</u> , <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u> , <u>Wada T</u> , <u>Yachie A</u> , <u>Hershfield MS</u> , <u>Ariga T</u> , <u>Miyawaki T</u>	Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis.	Int J Hematol	95	692-6	2012
Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, <u>Miyawaki T</u> , <u>Ohara O</u> , Rezaei N	Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of micro heavy chain.	J Investig Allergol Clin Immunol	22	78-9	2012
Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Wada T, <u>Yachie A</u> , <u>Imai K</u> , <u>Ariga T</u> , Santisteban I, <u>Hershfield MS</u> , <u>Miyawaki T</u>	Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Transplant	17	E29-E32	2013
Nomura K, Hoshino A, <u>Miyawaki T</u> , Hama A, <u>Kojima S</u> , Kanegane H	Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Blood & Cancer		in press	
Yamada M, Okura Y, Suzuki Y, Fukumura S, Miyazaki T, Ikeda H, Takezaki S, Kawamura N, <u>Ariga T</u>	Somatic mosaicism in two unrelated patients with X-linked chronic granulomatous disease characterized by the presence of a small population of normal cells.	Gene	497	110-5	2012
Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park M-j, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, <u>Ohara O</u> , <u>Kobayashi I</u> , <u>Ariga T</u>	Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by a Gain-of-Function Mutation in the STAT1 DNA-Binding Domain.	Journal of Immunol	189	1521-6	2012
Okura Y, Nawate M, Takahashi Y, Kobayashi I, Yamada M, <u>Ariga T</u>	Rheumatoid factor-positive synovitis in a patient with C3 deficiency.	Scand J Rheumatol	41	405-6	2012
<u>Ariga T</u>	Wiskott-Aldrich syndrome; an X-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features.	Allergology Int	61	183-9	2012
Ma CS, Avery DT, Chan A, Batten M, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Arkwright PD, <u>Minegishi Y</u> , <u>Nonoyama S</u> , French MA, Choo S, Peake J, Wong M, Cook MC, Fulcher DA, Casanova JL, Deenick EK, Tangye SG	Functional STAT3 deficiency compromises the generation of human T follicular helper cells.	Blood	119	3997-4008	2012
Ishida H, <u>Imai K</u> , Homma K, Tamura S, Imamura T, Itoh M, <u>Nonoyama S</u>	GATA-2 anomaly and clinical phenotype of a sporadic case of lymphedema, dendritic cell, monocyte, B- and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia.	Eur J Pediatr.	171	1273-6	2012

Suri D, Singh S, Rawat A, Gupta A, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u> , Oshima K, Mitsuiki N, <u>Ohara O</u> , Bilhou-Nabera C, Proust A, Ahluwalia J, Dogra S, Saikia B, Walker Minz R, Sehgal S	Clinical profile and genetic basis of Wiskott-Aldrich syndrome at Chandigarh, north India.	Asian Pac J Allergy Immunol	30	71-8	2012
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, <u>Ohara O</u> , Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, <u>Morio T</u> , <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u>	Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol		in press	
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, <u>Ohara O</u> , Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, <u>Morio T</u> , <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u>	Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol		in press	
Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwara M, Araki S, Nagasawa M, <u>Morio T</u> , Takagi M, Mizutani S	Irreversible Leukoencephalopathy After Reduced-intensity Stem Cell Transplantation in a Dyskeratosis Congenita Patient With TINF2 Mutation.	J Pediatr Hematol Oncol		Epub ahead of print	
Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, <u>Morio T</u> , <u>Imai K</u> , Mitsuiki N, <u>Ohara O</u> , Komada Y	A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura.	Eur J Haematol	90	164-8	2012
Isoda T, Takagi M, Piao J, Nishii R, Masaki S, Masuda K, Ikawa T, Azuma M, <u>Morio T</u> , Kawamoto H, Mizutani S	Process for immune defect and chromosomal translocation during early thymocyte development lacking ATM.	Blood	120	789-99	2012
Honda F, Kano H, Kanegane H, <u>Nonoyama S</u> , Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, <u>Morio T</u>	Btk negatively regulates ROS production and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils.	Nature Immunol	13	369-78	2012
Sato R, Iizumi S, Kim E-S, Honda F, Lee S-K, Adachi N, Koyama H, Mizutani S, <u>Morio T</u>	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
Honda F, Kano H, Kanegane H, <u>Nonoyama S</u> , Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, <u>Morio T</u>	The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils.	Nat Immunol.	26(13)	369-78	2012
Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, <u>Kondo N</u>	A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome.	J Allergy Clin Immunol	129	578-80	2012
Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari Y, Tsutsumi N, Shirakawa M, <u>Kondo N</u>	Molecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling.	Mol Immunol	52	108-16	2012
Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, <u>Kondo N</u>	Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients.	J Clin Immunol	32	221-9	2012
Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, <u>Kondo N</u>	TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88.	PLoS One	7	e38423	2012
Kawamoto N, Ohnishi H, <u>Kondo N</u> , Strominger JL	The role of dendritic cells in the generation of CD4 ⁺ CD25 ^{HI} Foxp3 ⁺ T cells induced by amino acid copolymers.	Int Immunol		in press	
Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, <u>Ohara O</u> , Seishima M, Kaneko H, Fukao T, <u>Kondo N</u>	Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism.	J Clin Immunol	32	1213-20	2012
Yoshimi A, Kamachi Y, <u>Imai K</u> , Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, <u>Sahara Y</u> , Jakob M, <u>Morio T</u> , Ehl S, Manabe A, Niemyer C, <u>Kojima S</u>	Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia.	Pediatr Blood Cancer		in press	
Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, <u>Morio T</u> , Candotti F, <u>Yachie A</u>	Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia.	J Allergy Clin Immunol	131	587-90	2013
Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agetatsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, <u>Ohara O</u> , <u>Morio T</u> , <u>Yachie A</u>	Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease.	J Clin Immunol		in press	
Vu QV, Wada T, Toma T, Tajima H, Maeda M, Tanaka R, Oh-Ishi T, <u>Yachie A</u>	Clinical and immunophenotypic features of atypical complete DiGeorge syndrome.	Pediatr Int		in press	
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, <u>Heike T</u> , Hara T, Imagawa T	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan.	Mod Rheumatol		in press	
Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Hiragi N, Hiragi T, Ohshima Y, <u>Heike T</u>	Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutieres syndrome/familial chilblain lupus.	Rheumatology(Oxford)		in press	
Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, <u>Heike T</u> , Yamanaka S, <u>Nakahata T</u> , Saito MK	Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.	Blood	120(6)	1299-308	2012
Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto S, Mori Y, Nakagawa N, <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u> , Wada T, <u>Yachie A</u> , Ohmori K, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike T</u>	Multiple reversions of an IL2RG mutation restore T cell function in an X-linked severe combined immunodeficiency patient.	J Clin Immunol	32	690-7	2012
Kawai T, Nishikomori R, <u>Heike T</u>	Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Allergol Int	61(2)	207-17	2012

Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, <u>Nakahata T</u> , Mizukami T, <u>Nunoi H</u> , Kiyohara Y, Yoden A, Murata T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, <u>Kobayashi M</u> , <u>Heike T</u>	Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Blood	119(23)	5458-66	2012
Awaya T, Kato T, Mizuno H, Chang H, Niwa A, Umeda K, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike T</u>	Selective development of myogenic mesenchymal cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells.	PLoS ONE	7	e51638	2012
Hiramoto T, Ebihara Y, Mizoguchi Y, Nakamura K, Yamaguchi K, Ueno K, Mochizuki S, Yamamoto S, Nagasaki M, Furukawa Y, Tani K, Nakauchi H. <u>Kobayashi M</u> , Tsuji K	Wnt3a stimulates maturation of impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia-derived pluripotent stem cells with heterozygous ELANE mutation.	Proc Natl Acad Sci USA		in press	
Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Kong XF, Abhyankar A, <u>Heike T</u> , <u>Nakahata T</u> , Nishikomori R, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Alzahrani M, Shehri MA, Elghazali G, Takihara Y, <u>Kobayashi M</u>	Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease.	Hum Mutat	33(9)	1377-87	2012
Kobayashi Y, Matsui H, Kanai A, Tsumura M, Okada S, Miki M, Nakamura K, Kunishima S, Inaba T, <u>Kobayashi M</u>	Identification of the integrin $\beta 3$ L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis.	Br J Haematol		in press	
Kajiume T, Sera Y, Kawahara Y, Matsumoto M, Fukazawa T, Imura T, Yuge L, <u>Kobayashi M</u>	Regulation of hematopoietic stem cells using protein transduction domain-fused Polycomb.	Exp Hematol	40(9)	751-60	2012
Hosoki K, Fujisawa T, Hashiguchi A, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Nakano T, <u>Nunoi H</u> , Ihara T	Aberrant cytokine responses to influenza A virus in a child with severe influenza A infections.	Allergol Int	61(3)	507-9	2012
Nakamura H, Fang J, Mizukami T, <u>Nunoi H</u> , Maeda H	PEGylated D-amino acid oxidase restores bactericidal activity of neutrophils in chronic granulomatous disease via hypochlorite.	Exp Biol Med (Maywood)	237(6)	703-8	2012
Arai T, Oh-ishi T, Yamamoto H, <u>Nunoi H</u> , Kamizono J, Uehara M, Kubota T, Sakurai T, Kizaki T, Ohno H	Copy number variations due to large genomic deletion in X-linked chronic granulomatous disease.	PLoS One	7(2)	e27782	2012
Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, <u>Heike T</u> , <u>Nunoi H</u>	Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	J Clin Immunol	32(1)	39-49	2012
Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, <u>Nakahata T</u> , Takahashi R, Marchetto M.C, Gage F.H, Yamanaka S, Inoue H	Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells.	Sci Transl Med	4	145ra104	2012
Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, <u>Nakahata T</u> , Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein W.K, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H	Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness.	Cell Stem Cell		in press	
Ogawa H, Mukai K, Kawano Y, <u>Minegishi Y</u> , Karasuyama H	Th2-inducing cytokines IL-4 and IL-33 synergistically elicit the expression of transmembrane TNF- α on macrophages through the autocrine action of IL-6.	Biochem Biophys Res Commun	420	114-8	2012
<u>Minegishi Y</u> , Saito M	Cutaneous Manifestations of Hyper IgE Syndrome.	Allergol Int	61	191-6	2012
Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, <u>Sasahara Y</u> , Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N.	Development of a multi-step leukemogenesis model of MLL-rearranged leukemia using humanized mice.	PLoS One	7(6)	e37892	2012
<u>Hajime Kono</u> , Gregory M. Orlowski, Zubin Patel, Kenneth L. Rock	The IL-1-Dependent Sterile Inflammatory Response Has a Substantial Caspase-1-Independent Component That Requires Cathepsin C.	J Immunol	189	3734-40	2012
Shirasaki Y, Yamagishi M, Shimura N, Hijikata A, <u>Ohara O</u>	Toward an understanding of immune cell sociology: real-time monitoring of cytokine secretion at the single-cell level.	IUBMB Life	65(1)	28-34	2013
Oshima K, Nagase T, <u>Imai K</u> , <u>Nonovama S</u> , Obara M, Mizukami T, <u>Nunoi H</u> , Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, <u>Ohara O</u>	A dual reporter splicing assay using HaloTag-containing proteins.	Curr Chem Genomics		in press	
Kaji T, Ishige A, Hikida M, Taka J, Hijikata A, Kubo M, Nagashima T, Takahashi Y, Kurosaki T, Okada M, <u>Ohara O</u> , Rajewsky K, Takemori T	Distinct cellular pathways select germline-encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory.	J Exp Med	209(11)	2079-97	2012
Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, <u>Ohara O</u> , Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H	Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.	Rheumatol Int	32(12)	3761-4	2012
Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike T</u> , Nishikomori R, <u>Ohara O</u>	Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.	DNA Res	19(2)	143-52	2012

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
原 寿郎	原発性免疫不全症(PID)－悪性腫瘍, 血液疾患を合併するPIDを中心に－	日本小児血液・がん学会雑誌	49(3)	237-41	2012
高田英俊、大賀正一、原 寿郎	自己炎症症候群 特集 知っておきたい最新の免疫不全症候群分類－診断から治療まで－	小児科診療	76(3)		2012
星野顕宏、金兼弘和、西田直徳、野村恵子、大賀正一、宮脇利男	抗菌薬投与により治癒し得た再発性肝膿瘍を合併した慢性肉芽腫症の一例	小児感染免疫	24	175-9	2012
有賀 正	小児疾患の診断治療基準。Wiskott-Aldrich症候群。	小児内科	44 (増刊号)	230-1	2012
有賀 正	知っておきたい内科症候群: 重症複合免疫不全症 (Omenn症候群を含む)	臨床雑誌 内科	増大号 109	1499- 500	2012
大倉有加、有賀 正	アデノシンデアミナーゼ欠損症・アデノシンデアミナーゼ部分欠損症	日本臨床 (新領域別症候群シリーズ19「先天性代謝異常症候		571-4	2012
山田雅文、有賀 正	慢性皮膚粘膜カンジダ症と自然免疫異常	Bio Clinica		印刷中	
有賀 正	乳児一過性低ガンマグロブリン血症	日本臨床		印刷中	
有賀 正	Bruton型無ガンマグロブリン血症	日本臨床		印刷中	
有賀 正	IgG3欠損症	日本臨床		印刷中	
大倉有加、山田雅文、小林一郎、Santisteban I、Arredondo-Santisteban G、加藤善一郎、井口晶裕1、吉田真、小原収、中川紀子、今井耕輔、Hershfield MS、有賀 正	Best articles of the year. ADA酵素蛋白の安定性を相乗的に阻害す“WAZA-ARI”変異を認めたADA欠損症の1例。	北海道医学雑誌	87	4-5	2012
有賀 正	総論: 遺伝子治療	小児科診療	5	107-14	2012
森尾友宏	先天性免疫不全症の病態と思春期以降のマネジメント	血液内科	65	599-607	2012
森尾友宏	【クローズアップ感染症】<感染性疾患の基礎的な知見の進歩・概念の変化>感染症と自然免疫	小児内科	44	959-65	2012
森尾友宏	【サイトカインのすべて(完全改訂版)】サイトカイン投与およびサイトカイン抑制による治療 免疫不全症	臨床免疫・アレルギー科	57	838-44	2012
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	日本遺伝カウンセリング	33	49-53	2012
森尾友宏	分類不能型免疫不全症	日本臨床	70	2011-21	2012
今井耕輔	原発性免疫不全症の最新国際分類	臨床免疫・アレルギー科	58	446-66	2012
今井耕輔	原発性免疫不全症の遺伝子診断・治療	臨床血液	53	1865-73	2012
今井耕輔	特集 乳幼児健診Q&A VII. 歯科 Q 口の中にミルクのかすのようなものがいつもありますが、大丈夫ですか	小児科診療	11	2045-8	2012
今井耕輔	臨床検査の意義と限界 T細胞・B細胞サブセット	小児内科	44	645-8	2012
今井耕輔	【知っておきたい内科症候群】膠原病・免疫・アレルギー《免疫不全症》 ウィスコット・アルドリッチ症候群	内科	109	1501-3	2012
今井耕輔	高IgM	小児内科	44	228-9	2012
近藤直実	毛細血管拡張性小脳失調症	小児疾患の診断治療基準 第4版、小児内科	44	232-3	2012
大西秀典、寺本貴英、久保田一生、山本崇裕、渡邊倫子、加藤善一郎、金子英雄、近藤直実	原発性(先天性)免疫不全症の分類－2012update	小児科診療	75	134-51	2012
谷内江昭宏	原発性免疫不全症と体細胞キメラ	感染・炎症・免疫	42	61-4	2012
西小森隆太、井澤和司、平家俊男	【クローズアップ感染症】PFAPA以外の周期性発熱症候群についての知見(解説/特集)	小児内科	44(7)	1221-6	2012
西小森隆太、井澤和司、平家俊男	原発性免疫不全症における臨床遺伝学 日本における自己炎症疾患の遺伝子診断について(解説)	日本遺伝カウンセリング学会誌	33(1)	63-8	2012
西小森隆太、平家俊男	自己炎症症候群	小児内科	44巻増 刊号	290-1	2012
溝口洋子、津村弥来、岡田賢、小林正夫	慢性性皮膚粘膜カンジダ症と機能獲得性STAT1変異	臨床免疫・アレルギー科	57(4)	437-43	2012
横田俊平、西小森隆太、高田英俊、菊池雅子、野澤智、金高太一、木澤敏毅、宮前多佳子、森雅亮、平家俊男、原寿郎、今川智之	クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き(2012) カナキマブ(総説)	日本小児科学会雑誌	116(9)	1337-41	2012
横田俊平、菊池雅子、野澤智、木澤敏毅、金高太一、宮前多佳子、森雅亮、西小森隆太、高田英俊、平家俊男、原寿郎、今川智之	クリオピリン関連周期性発熱症候群に対するヒト化抗IL-1・モノクローナル抗体製剤カナキマブの効果	日本臨床免疫学会雑誌	35	23-9	2012
中畑龍俊、丹羽明	幹細胞増幅(第10章 内科疾患と再生医療)	カラー版内科学(総集編)		447-50	2012
斎藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12	19-32	2013
峯岸克行	高IgE症候群。	内科	109	1495-6	2012
峯岸克行	高IgM症候群	内科	109	1497-8	2012
峯岸克行	高IgE症候群と感染症	化学療法領域	27	80-4	2012
峯岸克行	高IgE症候群の原因遺伝子解析の現状と臨床応用の可能性	日本医事新報	4610	57-8	2012
峯岸克行	高IgE症候群により発症するアトピー性皮膚炎	臨床・免疫アレルギー科	58	667-70	2012

峯岸克行	STAT3の異常によるアトピー性皮膚炎の発症機序	臨床・免疫アレルギー科	59	印刷中	2012
河野 肇	NLRP3インフラマゾーと動脈硬化	臨床免疫・アレルギー科	57	444-9	2012
河野 肇	インフラマゾームと動脈硬化	Medical Practice	29	1206-8	2012