

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Kumaki S, <u>Sasahara Y</u> , Kamachi Y, Muramatsu H, <u>Morio T</u> , Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, <u>Kojima S</u> , Tsuchiya S, <u>Hara T</u>	B cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID.	Int J Hematol	98	355-60	2013
Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, <u>Hara T</u>	A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells.	J Clin Immunol	33	1018-26	2013
Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, <u>Heike T</u> , <u>Hara T</u> , Yokota S	Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results).	Clin Exp Rheumatol	31	302-9	2013
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, <u>Heike T</u> , <u>Hara T</u> , Imagawa T	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan.	Mod Rheumatol	23	425-9	2013
Ninomiya T, Takada H, Nagatomo Y, Nanishi E, Nagata H, Yamamura K, Doi T, Ikeda I, <u>Hara T</u>	Development of Kawasaki disease in a patient with PFAPA.	Pediatr Int	55	801-2	2013
Fukazawa M, Hoshina T, Nanishi E, Nishio H, Doi T, Ohga S, <u>Hara T</u>	Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1.	J Infect Chemother	19	1210-3	2013
Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, <u>Hara T</u> , <u>Ohara O</u> , Asagoe K, Kubo T	The identification of a novel splicing mutation in C1qB in a Japanese family with C1q deficiency: a case report.	Pediatr Rheumatol Online J	11	41	2013
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	19	757-60	2013
<u>Ariga T</u>	A possible turning point in the hematopoietic stem cell gene therapy for primary immunodeficiency diseases?: lentiviral vectors could take the place of retroviral vectors.	Expert Rev. Clin. Immunol.	11	1015-8	2013
Sato T, Takahashi H, Hayakeyama S, Iguchi A, <u>Ariga T</u>	TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway.	Oncogene		in press	
Ichikawa M, Arai Y, Haruta M, Furukawa S, <u>Ariga T</u> , Kajii T, Kaneko Y	Meiosis error and subsequent genetic and epigenetic alterations invoke the malignant transformation of germ cell tumor.	Gene, Chromosome & Cancer	52	274-86	2013
<u>Kanegane H</u> , Taneichi T, Nomura K, Wada T, Yachie A, <u>Imai K</u> , <u>Ariga T</u> , Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T	Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Transplant	17	E29-E32	2013
Okura Y, Takezaki S, Yamazaki Y, Yamada M, Kobayashi I, <u>Ariga T</u>	Rapid progression to pulmonary arterial hypertension crisis associated with mixed connective tissue disease in an 11-year-old girl.	Eur J Pediatr	172	1263-5	2013
Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Oba K, Togashi T, <u>Ariga T</u> , Ishiguro N	Comparison of the clinical effectiveness of Zanamivir and Laninamivir Octanoate for children with influenza A and B in the 2011-2012 season.	Influenza and other respiratory viruses		in press	
Okamoto T, Sasaki S, Yamazaki T, Sato Y, Ito H, <u>Ariga T</u>	Prevalence of CD44-positive glomerular parietal epithelial cells reflects podocyte injury in adriamycin nephropathy.	Nephron Exp Nephrol	124	11-8	2013
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, <u>Ohara O</u> , <u>Kanegane H</u> , 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	131	1437-40	2013
Kakiuchi S, <u>Nonoyama S</u> , Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M	Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1.	J Clin Microbiol	51	356-9	2013
Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, <u>Nonoyama S</u> , Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis.	Pediatr Dermatol	30	29-35	2013
Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, <u>Nonoyama S</u> , Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Salivary Cortisol Response to Stress in Young Children with Atopic Dermatitis.	Pediatr Dermatol	30	17-22	2013
Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz, Conley M.E., Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco J.L., Geha R.S., Hammarström L, <u>Nonoyama S</u> , Ochs H.D., Roifman C, Seger R, Tang M.L.K., Puck J.M., Chapel H, Notarangelo L.D., Casanova J.L	A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside.	J Clin Immunol	33	1078-87	2013

Kojima R, Ohno T, Iikura M, Niki T, Hirashima M, Iwaya K, Tsuda H, Nonoyama S , Matsuda A, Saito H, Matsumoto K, Nakae S	Galectin-9 enhances cytokine secretion, but suppresses survival and degranulation, in human mast cell line.	PLoS One	9	e86106	2014
Horiuchi K, Imai K , Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S	Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells.	J Clin Allergy Immunol		in press	
Unno J, Takagi M, Piao J, Sugimoto M, Honda F, Maeda D, Masutani M, Kiyono T, Watanabe F, Morio T , Teraoka H, Mizutani S	Artemis-dependent DNA double-strand break formation at stalled replication forks.	Cancer Sci	104	703-10	2013
Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O , Morio T , Yachie A	Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease.	J Clin Immunol	33	857-64	2013
Shimizu M, Kanegane H , Wada T, Motoyoshi Y, Morio T , Candotti F, Yachie A	Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia.	J Allergy Clin Immunol	131	587-90	2013
Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K , Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y , Jakob M, Morio T , Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S	Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia.	Pediatr Blood Cancer	60	836-41	2013
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O , Kanegane H , Pasic S, Pan-Hammerstrom Q, van Zelm MC, Morio T , Imai K , Nonoyama S	Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles.	J Allerg Clin Immunol	131	1437-40	2013
7. Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T , Imai K , Mitsui N, Ohara O , Komada Y	A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura.	Eur J Haematol	290	164-8	2013
Rawat A, Singh S, Suri D, Gupta A, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Vaiphei K, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K , Nonoyama S , Oshima K, Mitsui N, Ohara O , Chan KW, Lau YL	Chronic Granulomatous Disease: Two Decades of Experience From a Tertiary Care Centre in North West Indi.	J Clin Immunol		Epub ahead of print	
Okuno Y, Murakoshi A, Negita M, Akane K, Kojima S , Suzuki H	CD8+ CD122+ regulatory T cells contain clonally expanded cells with identical CDR3 sequences of the T-cell receptor beta-chain.	Immunology	139	309-17	2013
Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S	Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia.	Nat Genet	45	937-41	2013
Wada T, Itoh M, Maeba H, Toma T, Niida Y, Saikawa Y, Yachie A	Intermittent X-linked thrombocytopenia with a novel WAS gene mutation.	Pediatr Blood Cancer		in press	
Wada T, Kanegane H , Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A	Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency.	Cytokine	65	74-8	2014
Wada T, Sakakibara Y, Nishimura R, Toma T, Ueno Y, Horita S, Tanaka T, Nishi M, Kato K, Yasumi T, Ohara O , Yachie A	Down-regulation of CD5 expression on activated CD8(+) T cells in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with perforin gene mutations.	Hum Immunol	74	1579-85	2013
Ishikawa S, Shimizu M, Ueno K, Sugimoto N, Yachie A	Soluble ST2 as a marker of disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis.	Cytokine	62	272-7	2013
Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Ortiz E, Rius F, Anton J, Iglesias E, Jimenez-Treviño S, Vargas C, Fernandez-Martin J, Calvo I, Hernández-Rodríguez J, Mendez M, Dordal MT, Basagaña M, Bujan S, Yashiro M, Kubota T, Koike R, Akuta N, Shimoyama K, Iwata N, Saito MK, Ohara O , Kambe N, Yasumi T, Izawa K, Kawai T, Heike T , Yagüe J, Nishikomori R, Aróstegui JI	Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes.	Ann Rheum Dis		in press	
Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, Kato M, Mitsui N, Izawa K, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Toyoshima I, Hasegawa K, Ohshima Y, Hiragi T, Sasahara Y , Suzuki Y, Kikuchi M, Osaka H, Ohya T, Ninomiya S, Fujikawa S, Akasaka M, Iwata N, Kawakita A, Funatsuka M, Shintaku H, Ohara O , Ichinose H, Heike T	A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study.	Rheumatology		in press	
Kawai M, Yoshikawa T, Nishikomori R, Heike T , Takahashi K	Obvious optic disc swelling in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome.	Clin Ophthalmol	7	1581-5	2013

Yoshioka T, Nishikomori R, Hara J, Okada K, Hashii Y, Okafuji I, Nodomi S, Kawai T, Izawa K, Ohnishi H, Yasumi T, <u>Nakahata T</u> , <u>Heike T</u>	Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by a novel NFKB1A mutation, p.Ser36Tyr, presents with mild ectodermal dysplasia and non-infectious systemic inflammation.	J Clin Immunol	33	1165-74	2013
Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, <u>Heike T</u> , Kaneko K	MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan.	Open Rheumatol J	19	22-5	2013
Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito M, Matsubara K, Adachi S, <u>Kobayashi M</u> , <u>Nakahata T</u> , <u>Heike T</u>	Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.	Haematologica	99	19-27	2014
Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, <u>Imai K</u> , Hyakuna N, Muramatsu H, <u>Kojima S</u> , Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant V, Kong X, Crypwy S, Dupuis S, Casanova JL, <u>Morio T</u> , <u>Kobayashi M</u>	Simple diagnosis of <i>STAT1</i> gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis.	J Leukoc Biol		Epub ahead of print	
Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tsumura M, <u>Kobayashi M</u> , Arkwright PD, Averbuch D, Engelhard D, Roesler J, Peake J, Wong M, Adelstein S, Choo S, Smart JM, French MA, Fulcher DA, Cook MC, Picard C, Durandy A, Klein C, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Ma CS, Tangye SG	Naïve and memory human B cells have distinct requirements for STAT3 activation to differentiate into antibody-secreting plasma cells.	J Exp Med	210	2739-53	2013
Berglund LJ, Ma CS, Avery DT, Moens L, Deenick EK, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Wong M, Adelstein S, Arkwright PD, Fulcher DA, Ziegler JB, Smart JM, <u>Kobayashi M</u> , Casanova JL, Cook MC, Uzel G, Tangye SG	IL-21 signalling via STAT3 primes human naïve B cells to respond to IL-2 to enhance their differentiation into plasmablasts.	Blood	122	3940-50	2013
Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, <u>Kobayashi M</u> , Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y	Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia.	Br J Haematol		Epub ahead of print	
Ives ML, Ma CS, Palendira U, Chan A, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Arkwright PD, Engelhard D, Averbuch D, Magdorf K, Roesler J, Peake J, Wong M, Adelstein S, Choo S, Smart JM, French MA, Fulcher DA, Cook MC, Picard C, Durandy A, Tsumura M, <u>Kobayashi M</u> , Uzel G, Casanova JL, Tangye SG, Deenick EK	Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations underlying autosomal dominant hyper-IgE syndrome impair human CD8(+) T-cell memory formation and function.	J Allergy Clin Immunol	132	400-11	2013
Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, Nakamura K, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Takihara Y, <u>Kobayashi M</u>	Heterozygosity for the Y701C <i>STAT1</i> mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis.	Haematologica	98	1641-9	2013
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 <i>ELANE</i> mutation.	Proc Natl Acad Sci USA	110	3023-8	2013
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	160	521-9	2013
Yamada A, Moritake H, Shimonodan H, Yokogami K, Takeshima H, Marutsuka K, <u>Nunoi H</u>	Efficacy of temozolomide in a central nervous system relapse of neuroblastoma with O 6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation.	J Pediatr Hematol Oncol	35	e38-41	2013
Konamoto T, Tanaka E, Imamura H, Orita M, Sawada H, <u>Nunoi H</u>	Nephrotic syndrome complicated by idiopathic central diabetes insipidus.	Pediatr Nephrol		Epub ahead of print	
Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, <u>Nakahata T</u> , Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A	PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey.	Bone Marrow Transplant	49	195-200	2014
Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F, Muramatsu H, Matsumoto K, Kato K, Ishida H, Umeda K, Adachi S, <u>Nakahata T</u> , Koike K	Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	48	737-9	2013

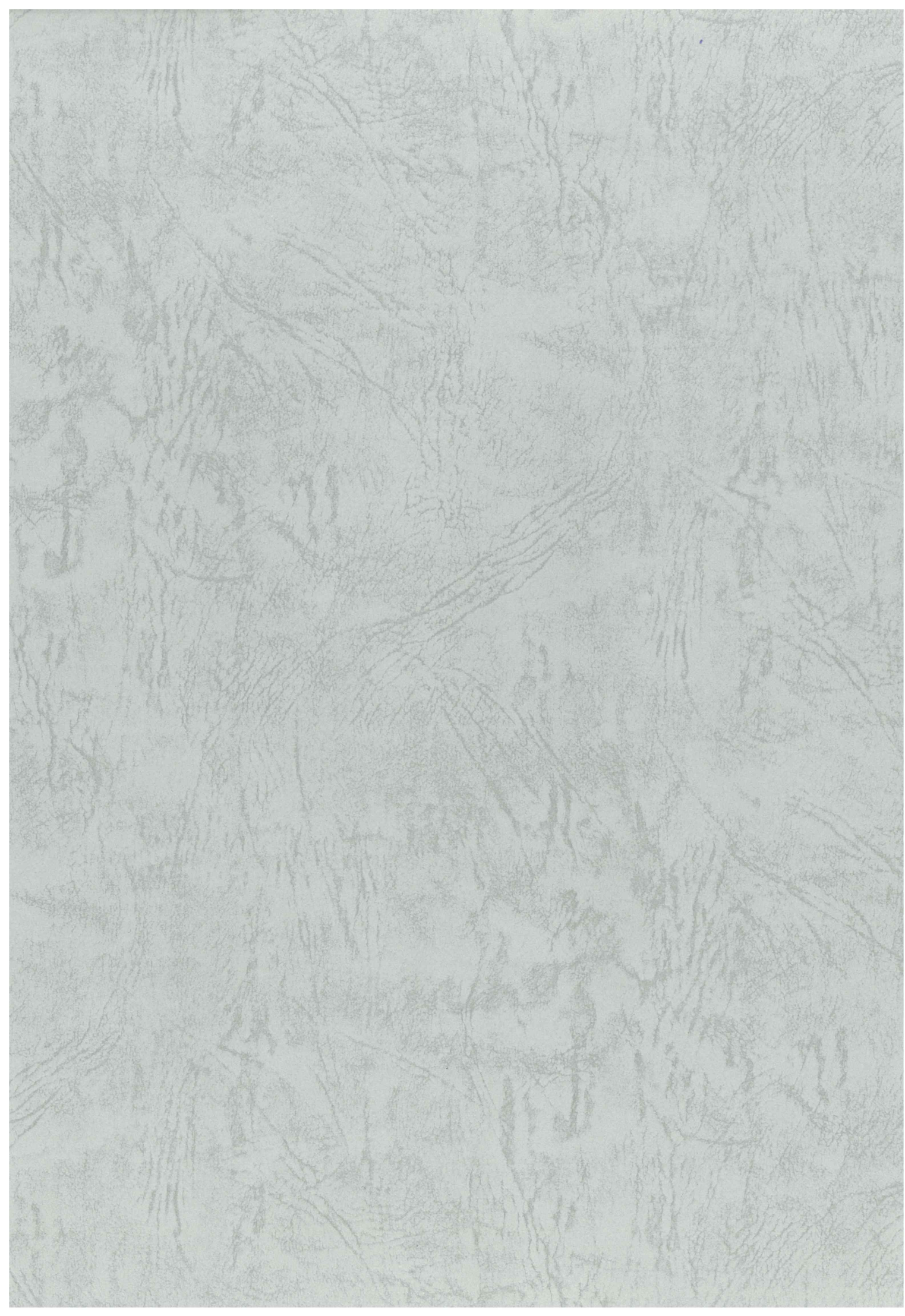
Saida S, Watanabe KI, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T , Heike T	Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome.	Blood	121	4377-87	2013
Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T , Nakahata T , Saito MK	Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions.	PLoS ONE	8	e59243	2013
Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T , Adachi S	Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Int Hematol	98	578-88	2013
Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Kawano Y, Minegishi Y , Karasuyama H	Inflammatory monocytes recruited to allergen-exposed skin acquire an anti-inflammatory property via basophil-derived IL-4.	Immunity	38	570-80	2013
Obata-Ninomiya K, Ishiwata K, Tsutsui H, Nei Y, Yoshikawa S, Kawano Y, Minegishi Y , Ohta N, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H	The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminthes.	J Exp Med	210	2583-95	2013
Takeda K, Nakazawa Y, Komuro H, Yamamoto M, Shoji K, Morita K, Miyairi I, Katsuta T, Ohya Y, Ishiguro A, Onodera M	Augmentation of anti-tubercular therapy with interferon γ in a patient with dominant partial interferony.	Clinical Immunology	151	25-8	2014
Akagi K, Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Arai K, Harayama S, Oana S, Onodera M	A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis.	J Pediatr Hematol Oncol		in press	
Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Arai K, Oana S, Harayama S, Yasui K, Oh-ishi T, Onodera M	Thalidomide Attenuates Excessive Inflammation without Interrupting Lipopolysaccharide-driven inflammatory cytokine production in chronic granulomatous disease.	Clinical Immunology	147	122-8	2013
Nomura K, Hoshino A, Miyawaki T, Hama A, Kojima S , Kanegane H	Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Blood Cancer	60	885-6	2013
Horino S, Sasahara Y , Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H , Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T , Tsuchiya S, Kure S	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant	18	E25-30	2014
Hoshino A, Shimizu M, Matsukura H, Sakaki-Nakatsubo H, Nomura K, Miyawaki T, Kanegane H	Allogeneic Bone Marrow Transplantation Appears to Ameliorate IgA Nephropathy in a Patient with X-linked Thrombocytopenia.	J Clin Immunol		Epub ahead of print	
van Zelm MC, Bartol SJ, Driessen GJ, Mascart F, Reisl I, Franco JL, Wolska-Kusnierz B, Kanegane H , Boon L, van Dongen JJ, van der Burg M	Human CD19 and CD40L deficiencies impair antibody selection and differentially affect somatic hypermutation.	J Allergy Clin Immunol		Epub ahead of print	
Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, Ohnishi H, Kubota K, Kato Z , Shirakawa M, Kondo N	Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes.	Mol Immunol	58	66-76	2014
Funato M, Kaneko H, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Kato Z , Kondo N	Peripheral blood stem cell transplantation in a significant body weight difference between a smaller donor and a larger recipient: a case report.	Transfus Apher Sci	49	504-6	2013
Looi CY, Sasahara Y , Watanabe Y, Satoh M, Hakozaiki I, Du W, Uchiyama T, Kumaki S, Kure S, Tsuchiya S.	Open conformation of WASP regulates its nuclear localization and gene transcription in myeloid cells.	Int Immunol		in press	
Watanabe Y, Sasahara Y , Ramesh N, Massaad MJ, Looi CY, Kumaki S, Kure S, Geha RS, Tsuchiya S	T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation.	J Allergy Clin Immunol	132	648-55	2013
Horino S, Uchiyama T, So T, Nagashima H, Sun S, Sato M, Asao A, Haji Y, Sasahara Y , Candotti F, Tsuchiya S, Kure S, Sugamura K, Ishii N	Gene therapy model of X-linked severe combined immunodeficiency using a modified foamy virus vector.	PLoS One	8	e71594	2013
Kono H , Onda A, Yanagida T	Molecular determinants of sterile inflammation.	Current Opinion in Immunology	26	1-10	2014
De Nardo D, Labzin LI, Kono H , Seki R, Schmidt SV, Beyer M, Xu D, Zimmer S, Lahrmann C, Schildberg FA, Vogelhuber J, Kraut M, Ulas T, Kersiek A, Krebs W, Bode N, Grebe A, Fitzgerald ML, Hernandez NJ, Williams BR, Knolle P, Kneilling M, Röcken M, Lütjohann D, Wright SD, Schultze JL, Latz E	High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3	Nature Immunology	15	152-60	2014
Yanagida T, Orihashi K, Kono H	In vivo evaluation of neutrophil recruitment in response to sterile particulates.	Methods in molecular biology(Clifton.N.J)	1040	211-21	2013
Saito Y, Kagami SI, Sanayama Y, Ikeda K, Suto A, Kashiwakuma D, Furuta S, Iwamoto I, Nonaka K, Ohara O , Nakajima H	AT-rich interactive domain-containing protein 5a functions as a negative regulator of ROR γ t-induced Th17 cell differentiation.	Arthritis Rheum		in press	

Lee YW, Yang EA, Kang HJ, Yang X, Mitsuki N, <u>Ohara O</u> , Miyawaki T, <u>Kanegane H</u> , Lee JH	Novel mutation of IL2RG gene in a Korean boy with X-linked severe combined immunodeficiency.	J Investig Allergol Clin Immunol	23	65-7	2013
Suzuki J, Kuwahara M, Tofukuji S, Imamura M, Kato F, Nakayama T, <u>Ohara O</u> , Yamashita M	A novel small compound SH-2251 suppresses Th2 cell-dependent airway inflammation through selective modulation of chromatin status at the Il5 gene locus.	PLoS One	16	e61785	2013

雑誌

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	2.幹細胞異常と内科系疾患、現状と展望 1) 造血幹細胞の異常：先天性免疫不全症	日本内科学会雑誌	102	2255-61	2013
原 寿郎	小児感染・免疫疾患の発症におけるヒト-環境相互作用	小児感染免疫	25	41-53	2013
原 寿郎	シリーズ小児医療第6回 原発性免疫不全症研究：最新の進歩	あいみつく	34	50-5	2013
原 寿郎	II 中枢神経系感染症 その他の中枢神経系感染症 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	別冊日本臨牀	25	144-7	2013
原 寿郎	<Clinical Science> 自然免疫が関与する炎症性疾患：川崎病	炎症と免疫	21	62-7	2013
原 寿郎	こどもの発熱の原因とその対処法	ふたば	77		2013
戸田尚子、原 寿郎	2.疾患と栄養 先天性免疫不全症と低栄養	臨床栄養		印刷中	2014
有賀 正	補体欠損症	小児科診療	76	453-8	2013
有賀 正	乳児一過性低ガンマグロブリン血症 血液症候群II	日本臨床	22	223-6	2013
有賀 正	Bruton型無ガンマグロブリン血症 血液症候群II	日本臨床	22	227-31	2013
有賀 正	IgG3欠損症 血液症候群III	日本臨床	23	679-81	2013
山崎康博、有賀 正	扁桃がみえない	小児内科	45	1876-8	2013
今井耕輔	原発性免疫不全症の最新国際分類(2011)	小児科	54	1491-515	2013
今井耕輔	原発性免疫不全症における遺伝学的検査の取り扱いと諸問題について	日本小児血液・がん学会雑誌	50	415-7	2013
今井耕輔	自然免疫について. チャイルドヘルス	チャイルドヘルス	16	608-13	2013
内尾寛子、額田貴之、井庭憲人、深尾大輔、橋本有紀子、田部有香、井上美保子、濱畑啓悟、吉田 晃、百井亨、河合朋樹、西小森隆太、平家俊男	NEMO蛋白異常をフローサイトメトリーにより早期診断した色素失調症の新生児例	日本小児科学会雑誌	117	1303-7	2013
河合朋樹、平家俊男	メンデル遺伝型マイコプラズマ感染症	臨床免疫・アレルギー科	60	548-52	2013
阿部純也、西小森隆太、平家俊男	Aicardi-Goutieres症候群	アレルギー・免疫	20	62-9	2013
河合朋樹、平家俊男	患者レジストリーと遺伝子診断	アレルギー・免疫	20	14-23	2013
中村和洋、小林正夫	新生児同種免疫性好中球減少症	臨床免疫・アレルギー科	60	78-82	2013
波多野修一、駒澤克孝、西村真一郎、藤江篤志、大野令央義、川口 浩史、小林正夫、高尾信一	マイコプラズマ感染症検査法の検討 マイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性について	小児科臨床	66	2105-2115	2013
下村 麻衣子、千々松 郁枝、浅野 孝基、古江 綾、三木 瑞香、川口 浩史、中村和洋、小林正夫	慢性肉芽腫症における消化管病変	広島医学	66	473-474	2013
高坂 卓馬、秀道広、小林正夫	Omenn症候群の1例	西日本皮膚科	75	269	2013
唐川修平、中村和洋、小林正夫	【クローズアップ 新しい子どもの病気】 血液腫瘍疾患 新しい診断技術で診断可能となった疾患 好中球減少症 遺伝子変異と抗好中球抗体.	小児内科	45	1131-3	2013
三木瑞香、小林正夫	【クローズアップ 負荷試験の実際2013】 血液系機能検査 好中球減少症の負荷試験	小児内科	45	989-91	2013
平田 修、小林正夫	【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 単独IgGサブクラス欠損症	日本臨床別冊血液症候群第2版II		250-3	2013
早川誠一、小林正夫	【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 IgM単独(選択的)欠損症	日本臨床別冊血液症候群第2版II		246-9	2013
平田 修、小林正夫	【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 選択的IgA欠損症	日本臨床別冊血液症候群第2版II		242-5	2013
平田 修、中村和洋、小林正夫	【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球減少症 周期性好中球減少症	日本臨床別冊血液症候群第2版II		57-60	2013

唐川修平、中村和洋、小林正夫	【血液症候群(第2版)・その他の血液疾患を含めて・】 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球減少症 自己免疫性好中球減少症	日本臨床別冊血液症候群第2版II		54-6	2013
溝口洋子、中村和洋、小林正夫	【血液症候群(第2版)・その他の血液疾患を含めて・】 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球減少症 同種免疫性好中球減少症.	日本臨床別冊血液症候群第2版II		50-3	2013
唐川修平、小林正夫	【知っておきたい最新の免疫不全症分類・診断から治療まで】 治療 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植	小児科診療	76	476-80	2013
宮地隆史、丸山博文、小林正夫、松本昌泰	【クローズアップ 呼吸管理】 <在宅呼吸ケア> 在宅人工呼吸器装着者の災害時対策	小児内科	45	116-20	2013
布井博幸	過剰炎症と免疫療法	小児科診療	76	467-75	2013
布井博幸	慢性肉芽腫症の病態解析	血管炎 増刊号		601-4	2013
布井博幸、西村豊樹、中原彰彦	インフルエンザ感染における重症合併症 (インフルエンザ脳症)	神経感染症 第2版		652-6	2013
布井博幸	Jordans異常	血液症候群 第2版		101-4	2013
斎藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12	19-29	2013
中畑龍俊、岡野光夫、高橋政代	再生医療の現状と将来	HUMAN SCIENCE	24	4-13	2013
中畑龍俊	総論 疾患iPS細胞の樹立と臨床病態解析への応用	Medical Science Digest(MSD)	39	4-6	2013
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	160-4	2013
峯岸克行	高IgE症候群の最近の知見	Medical Science Digest	39	7-8	2013
峯岸克行	抗体産生不全症—B細胞不全症	小児科診療	76	419-23	2013
峯岸克行	Jak-Statシグナルとアレルギー制御	実験医学	31	113-7	2013
峯岸克行	高IgE症候群に見られる易感染性	化学療法の領域	29	2429-34	2013
峯岸克行	高IgE症候群	小児内科	45	1146-7	2013
金兼弘和、宮脇利男	免疫担当細胞機能異常検査 (リンパ球)	小児科診療	76	180-5	2013
星野顕宏、金兼弘和	X-linked lymphoproliferative syndrome(XLP)/ signaling-lympho-cytic-activation-molecule-associated protein (SAP) の病態	血液フロンティア	23	33-40	2013
笹原洋二	免疫不全症を伴う特徴的な症候群 —Wiskott-Aldrich症候群、高IgE症候群	小児科診療	76	407-12	2013
河野 肇	自然免疫と動脈硬化との関連が指し示す適応とその破綻	適応医学	17	13	2013
河野 肇	動脈硬化の発症メカニズム:免疫反応のかかわり	医学のあゆみ	245	1107-201	2013



201324006A(別冊)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究成果の刊行に関する一覧表 (別刷り)

研究代表者 原 寿郎

平成26年3月

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

原寿郎
九州大学

(株)技術情報協会

『希少疾患/難病 の診断・治療と製品開発』 抜刷

第3節 原発性免疫不全症候群

1. 定義

原発性免疫不全症候群（PID）とは、自然免疫系、獲得免疫系の発達成熟過程のどこかに先天性の欠陥が生じた疾患群である。自然免疫系、獲得免疫系の欠陥とは、好中球、マクロファージ、樹状細胞、補体、NK細胞、T細胞、B細胞のどこかの構成要素の欠損や機能不全を意味する。近年、免疫調節障害や易感染性を示さない自己炎症症候群も原発性免疫不全症候群に組み入れられるようになり、現在140以上の遺伝子異常、200以上の原発性免疫不全症候群の異なった病型が知られている。

2. 疫学

日本におけるPID全体の有病率は2008年の全国調査による集計によると人口10万人あたり2.7人で、ヨーロッパでPID有病率がもっとも高いフランス3.2人にほぼ匹敵する。疾患によって頻度は1,000人に1人から100,000人に1人未満まで幅がある。まず日本でPIDではどのような疾患が多いかをお示しする（図1）。抗体不全症が37.6%、食細胞異常が17.5%と頻度が高く、疾患名ではブルトン型無ガンマグロブリン血症（XLA）、分類不能型免疫不全症（CVID）、慢性肉芽腫症（CGD）がトップ3である。内科（成人）では小児科（小児）よりさらに抗体不全症が多い¹⁾。

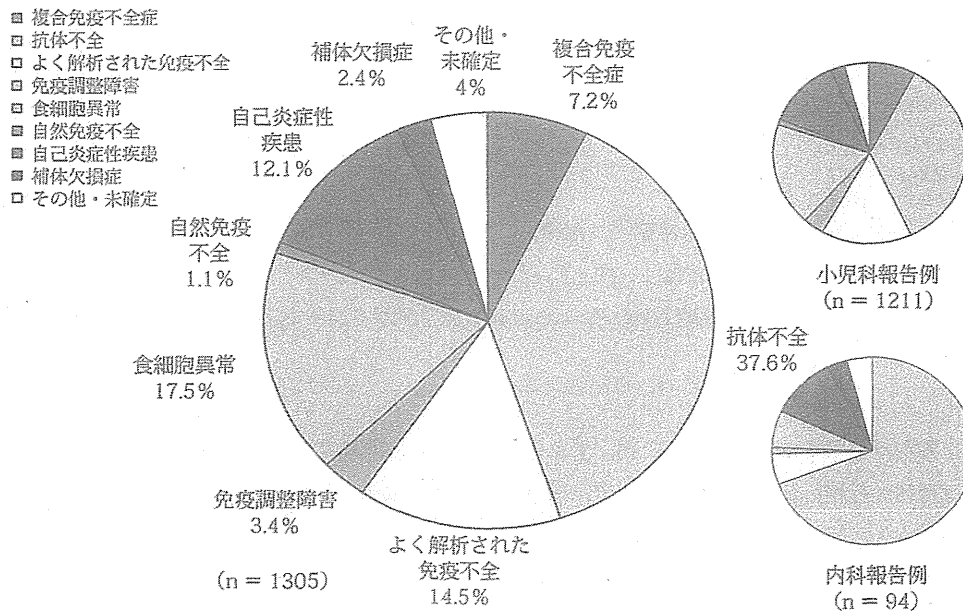


図1 疾患分類

※カラーの図は巻頭ページ参照

3. 診断

3.1 免疫不全を疑う感染の特徴とその症状

- ① 反復する感染
- ② 重症化する感染
- ③ 遷延する感染

④日和見感染も含めまれな病原体による感染

⑤感染により予期しないあるいは重度の合併症が起こった場合、免疫不全を疑う。

免疫不全を疑う症状として、しばしば認められる症状は、外界と接した呼吸器、消化器、皮膚の感染である。

①呼吸器感染では中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、気管支拡張症などがあり、特に抗体欠乏の免疫不全でよくみられる。適切な治療が行われないと、反復する中耳炎は慢性耳漏を生じ、慢性気管支炎は気管支拡張症となるなど進行性であることが特徴である。細胞性免疫不全では、そのほかに間質性肺炎、ニューモシスティス肺炎などが多い。

②消化器症状では反復性下痢、難治性下痢、吸収不全が細胞性、抗体欠乏性免疫不全共にみられる。細胞性免疫不全では、特に口内カンジダ症がみられる。

③皮膚病変では発疹、湿疹、膿皮症、毛細血管拡張、膿瘍、脱毛がみられる。

④感染の全身症状として発育不全（体重増加不良）がみられる場合もある。

感染以外の症状として、免疫機構の欠陥・免疫調節の異常によるリンパ網内系の悪性腫瘍、自己免疫疾患、アレルギー疾患が重要である。

その他ときに認められる症状として血液疾患（再生不良性貧血、溶血性貧血、好中球減少、血小板減少）、リンパ節および扁桃の発達不良、体重減少、発熱、慢性結膜炎、歯周囲炎、リンパ節炎、肝脾腫、重症ウイルス感染症（特にサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスなど）、慢性肝疾患、吸収不全、関節炎、慢性脳炎、反復性髄膜炎、敗血症、胆管炎、肝炎、尿路感染症、慢性口内炎、ワクチンの副作用出現（BCG接種後全身播種など）などがある。

3.2 病歴

出生歴（臍帯脱落遅延）、栄養法、家族歴（血族結婚）、既往歴（麻疹、風疹、水痘などの経過、易感染性の有無、アレルギー、自己免疫疾患）、予防接種歴（生ワクチン後の経過）のすべてが必要である。特にT細胞機能のスクリーニングとして麻疹、水痘の自然経過は有用である。またT細胞機能不全、あるいは慢性肉芽腫症でBCG感染が重症化する。

3.3 理学所見

発育不良、皮膚（発疹、出血斑、毛細血管拡張、湿疹、膿皮症）、毛髪異常、顔貌の異常（CATCH22）、眼球結膜の毛細血管拡張、扁桃の発達不良、歯周囲炎、口内・爪カンジダ症の有無、リンパ節腫大または発達不良、胸腹部（心奇形、肝脾腫、無脾）、失調、精神運動発達遅滞、骨・関節変形などがポイントである。

3.4 検査

注意する点は年齢別基準値により判断すること、また検査の時期、病期によっては異常を示さない例があることである。生後数か月は母体から移行したIgGがあるので、低γグロブリン血症の診断は困難である。

3.4.1 スクリーニング検査

末梢血CBC（好中球絶対数 $> 1500/\mu\text{L}$ 、リンパ球絶対数 $> 1500/\mu\text{L}$ ）、血清免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM、IgE）、血清補体価（CH50）、胸部X線、腹部エコー（脾臓の有無）などを確認する。

3.4.2 診断用検査、特殊検査

B細胞異常、T細胞異常、食細胞異常、補体異常の有無を病歴、理学所見、スクリーニング検査により推定し予想される異常に応じた診断用検査、特殊検査を行う。具体的にはフローサイトメーターによるリンパ球サブセット解析、リンパ球機能検査、NK活性、顆粒球貪食能・殺菌能（フローサイトメーター法）検査、遺伝子診断などがある。

3.4.3 病原体検査

患者が罹患しやすい病原体を調べ、図2に示すようにそれに関連する免疫機構の異常を推定して検索するのが診断の早道である。

APECED : autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy

AD : 常染色体優性, AR : 常染色体劣性

CGD : 慢性肉芽腫症

CHS : Chediak-Higashi 症候群

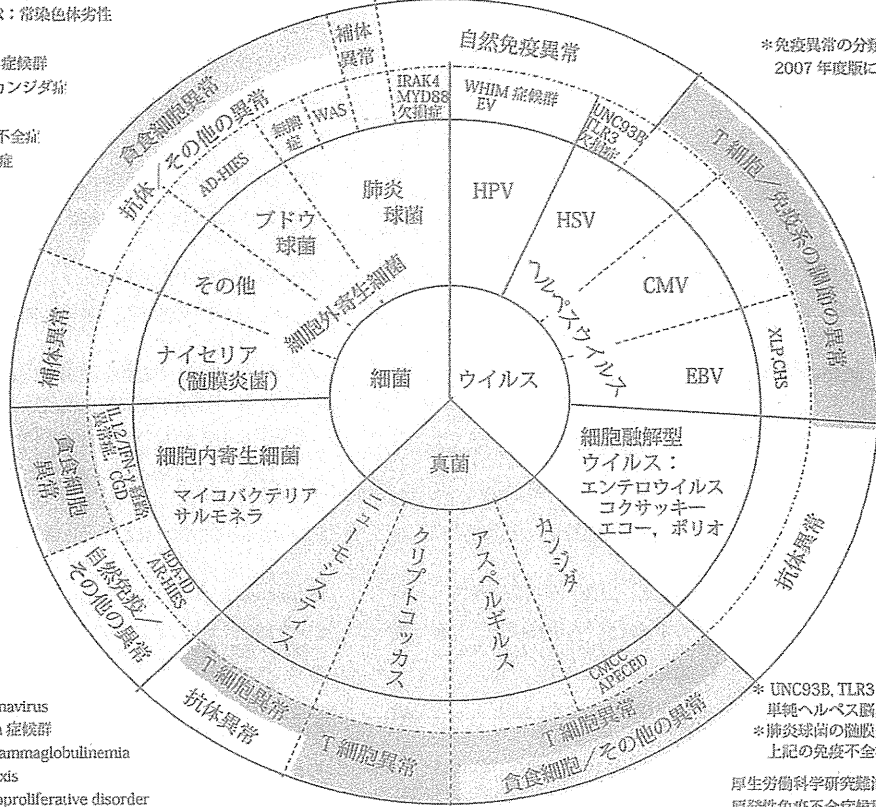
CMCC : 慢性皮膚結膜カンジダ症

EDA-ID : 無汗性外胚葉

形成異常を伴う免疫不全症

EV : 疣贅状表皮異形成症

HIES : 高IgE症候群



*免疫異常の分類は IUIS 委員会 2007 年度版によっている。

HPV : Human papillomavirus

WAS : Wiskott-Aldrich 症候群

WHIM : Warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis

XLP : X-linked lymphoproliferative disorder

* UNC93B, TLR3 欠損症では単純ヘルペス感染を起こす。
* 肺炎球菌の髄膜炎を繰り返す場合は上記の免疫不全症の除外が必要。

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業
原発性免疫不全症候群調査研究班作成

図2 病原体からみた免疫異常

※カラーの図は巻頭ページ参照

4. 分類

IUIS 委員会による PID の分類²⁾では① T 細胞系と B 細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症、②主として抗体系の欠陥を示す免疫不全症、③その他のよく解析された免疫不全症、④免疫系の調節異常による疾患、⑤貪食細胞の数、機能、あるいは両方の先天性の欠陥を示す疾患、⑥自然免疫系の欠陥を示す疾患、⑦自己炎症性疾患、⑧補体系の異常を示す疾患、の8つに分類されている。

4.1 複合免疫不全症 (表1)

T, B 細胞双方に欠陥があり、細胞性免疫の異常と抗体産生不全を合併する。代表的な疾患について詳述する。頻度は原発性免疫不全症の約 10% である。

表1 T細胞系とB細胞系双方の異常を示す複合免疫不全症

疾患	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/病因
T-B + SCID*			
a. γ c 欠損症	著減したNK細胞	XL	IL-2,IL-4,IL-7,IL-9,IL-15,IL-21 受容体の γ 鎖の変異
b. Jak3 欠損症	著減したNK細胞	AR	JAK3 キナーゼの欠損 (Jak3 遺伝子変異)
c. IL-7R α 欠損症	NK細胞正常	AR	IL-7 受容体 α 鎖の欠損 (IL7RA 遺伝子変異)
d. CD45 欠損症	γ/δ T細胞正常	AR	CD45 の欠損 (CD45 遺伝子変異)
e. CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ 欠損症	NK細胞正常	AR	T細胞受容体の CD3 δ または CD3 ϵ または CD3 ζ 鎖の欠損
f. Coronin-1A 欠損症		AR	胸腺からT細胞移動障害
T-B-SCID*			
a. RAG1/2 欠損症	VDJ組換えの欠陥	AR	RAG1 または RAG2 遺伝子の完全欠損
b. DCLRE1C (Artemis) 欠損症	VDJ組換えの欠陥, 放射線感受性	AR	Artemis 遺伝子変異による DNA リコンビナーゼ修復蛋白の欠損
c. DNA PKcs 欠損症		AR	VDJ リコンビネーション異常
d. 細網異形成症 (AK2 欠損症)	顆粒球減少; 血小板減少; 難聴	AR	T,B細胞および骨髓系細胞の成熟障害 (幹細胞の欠陥)
アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症	肋軟骨移行部の flaring	AR	ADA 遺伝子変異による酵素欠損のためのリンパ球毒性代謝物の増加
Omenn 症候群	紅皮症, 好酸球増多; リンパ節腫脹, 肝脾腫	AR	通常は RAG1 または RAG2 遺伝子のミスセンス変異による活性の残存, Artemis や IL-7R α や RMRP 遺伝子のミスセンス変異によることもある
DNA ligase IV 欠損症	小頭症, 顔面萎縮, 放射線感受性	AR	DNA ligase IV 欠損: nonhomologous end joining の障害
Cernunnos/XLF 欠損症	小頭症, IUGR, 放射線感受性	AR	Cernunnos 欠損: nonhomologous end joining の障害
CD40 リガンド欠損症	好中球減少, 血小板減少, 溶血性貧血, (脾臓/肝の異常, 日和見感染)	XL	CD40 ligand (CD40L) 欠損, B細胞/樹状細胞シグナル伝達の欠陥
CD40 欠損症	好中球減少, 日和見感染 胃腸管および肝の異常,	AR	CD40 欠損, B細胞/樹状細胞シグナル伝達の欠陥
PNP 欠損症	自己免疫性溶血性貧血, 神経系の症状	AR	PNP 欠損, 中毒性代謝物増加によるT細胞と神経系の欠陥
CD3 γ 欠損症		AR	CD3 γ の欠損
CD8 欠損症		AR	CD8 α 鎖の欠損
ZAP-70 欠損症		AR	ZAP-70 キナーゼ欠損
Ca ²⁺ チャンネル欠損症			
a. ORAI-1 欠損症	自己免疫, 非進行性筋症 無汗性外胚葉形成異常	AR	Caチャンネルの Orai-1 欠損
b. STIM-1 欠損症	自己免疫, 非進行性筋症 無汗性外胚葉形成異常	AR	STIM-1 欠損
MHCclass I 欠損症	血管炎	AR	TAP1, TAP2, TAPBP の変異
MHC class II 欠損症			MHC classII 分子の転写因子 (C2TA, RFX5, RFXAP, RFXANK 遺伝子) の変異
Winged helix 欠損症	睫毛; 胸腺上皮の異常 (ヌードマウス類似)	AR	FOXP1 遺伝子がコードする forkhead box N1 転写因子の欠損
完全型ディジョージ症候群	リンパ増殖, 自己免疫	AD	22q11.2 または 10p 欠失, TBX1 欠失
軟骨毛髪形成不全症	四肢短縮小人症, 骨髄不全, 自己免疫, 毛髪異常	AR	RMRP 変異
IKAROS 欠損症	貧血, 好中球減少, 血小板減少	AD de novo	IKAROS 変異
STAT5b 欠損症	成長ホルモン不応性 小人症, 顔ぼう異常, 湿疹, リンパ性間質性肺炎	AR	STAT5b の異常, $\gamma\delta$ T細胞, Treg, NK細胞の分化・機能の障害, T細胞増殖の障害
ITK 欠損症		AR	ITK 変異
MAGT1 欠損症	EBV 感染, リンパ腫, ウイルス感染, 呼吸器・消化管感染	XL	MAGT1 変異
DOCK8 欠損症	反復感染, 重症アトピー, 広汎皮膚ウイルス, 細菌感染	AR	DOCK8 変異

4.1.1 重症複合免疫不全症

【定義】重症複合免疫不全症 severe combined immunodeficiency (SCID) は細胞性・液性免疫の両方が高度に障害され重篤な易感染症状を呈し、免疫機能が再建されなければ乳児期に致死的となる原発性免疫不全症である。

【病因】T細胞, B細胞の有無により3型に分けられる。

- ・T-B +重症複合免疫不全症: B細胞を有するX連鎖型SCID (サイトカイン共通受容体 γ 鎖変異) が最も頻度が高くSCID全体の約50%を占める。常染色体劣性型 (Jak3の変異, IL-7受容体の変異) もある。
- ・T-B -重症複合免疫不全症: RAG 1/2 遺伝子変異のためV(D)J再構成障害によるSCIDなどがある。
- ・その他: ADA 遺伝子変異によるADA欠損症, オーマン症候群 Omenn syndrome, X連鎖型高IgM症候群などがある。

【病態生理】

- ・T-B +重症複合免疫不全症: B細胞を有するX連鎖型SCIDでは, サイトカイン (IL-2, 4, 7, 9, 15, 21) 共通受容体 γ 鎖変異のため, T細胞分化に必要なIL-7のシグナルが入らずT細胞の分化障害が起こる。B細胞を有する常染色体劣性遺伝型SCIDでは, 共通受容体 γ 鎖からのシグナルを伝達するJak3の異常により同様なT細胞の分化障害が起こる。
- ・T-B -重症複合免疫不全症: RAG 1/2 遺伝子変異の場合T細胞・B細胞両方の分化が障害される。
- ・その他: ADA欠損の場合にSCIDが発症するメカニズムは未だ十分明らかでないが, その欠損によりデオキシアデノシン (dAo), デオキシアデノシン三リン酸 (dATP) の細胞内蓄積をきたし, dATPの蓄積はDNA合成, またdAoの蓄積は蛋白合成を阻害することにより, T細胞傷害性にはたらく可能性が考えられている。

【臨床症状】生後まもなく肺炎 (間質性肺炎), 難治性下痢症, 鷲口瘡 (口内カンジダ症: 図5-1) などを発症し, 体重増加不良も顕著となる。病原体としては一般細菌, 細胞内寄生性細菌 (BCG菌を含む), ウイルス, 真菌, ニューモシスティスなどすべての病原体に対し易感染性を示す。自然経過では2年以内に死亡する。ADA欠損症では臨床症状が軽く発症時期が遅いものがある。

【診断】

- ・現症: 全身リンパ組織の低形成があり表在リンパ節は触知せず扁桃は認められない。
- ・画像検査: 胸部X線, CT, MRIで胸腺の欠損, ADA欠損症では, 約半数に肋骨先端のcuppingを認める。
- ・一般検査: リンパ球絶対数は著減 ($< 1000 \sim < 100/\mu\text{l}$) するが, B細胞+SCIDでは正常のこともある。
- ・免疫検査: T細胞数は著減, B細胞数は著減~正常。血清免疫グロブリン値は, IgG, IgA, IgMすべてが低値~欠損で, 特異抗体産生は欠如する。遅延型皮膚反応欠如, リンパ球幼若化反応, 細胞傷害活性, サイトカイン産生能, サイトカイン (IL-2) 反応性など全般的T細胞機能の欠如を認める。
- ・フローサイトメーター解析: B細胞を有するX連鎖型SCIDは, 共通受容体 γ 鎖に対する単クローン性抗体により診断できる。
- ・ADA活性測定: ADA欠損症ではADA活性の欠如を認める。・遺伝子解析: 原因遺伝子の解析を行い診断を確定する。

【治療・予後】

- ・造血幹細胞移植: HLA一致同胞からの骨髄移植が第一選択の治療法で, 約90%が治癒する。HLA不一致ドナーからの骨髄移植を受けた患者の生存率は約60%である。
- ・酵素補充療法: ポリエチレングリコール polyethyleneglycol (PEG) で修飾したPEG-ADAによる酵素補充療法がADA欠損症に有効である。
- ・遺伝子治療: ADA欠損症, 共通受容体 γ 鎖変異X連鎖型SCIDに対し行われ有効性が認められている。その後白血病の発症もあり未だ臨床実験段階である。

4.2 主として抗体系の欠陥を示すもの (表2)

B細胞の内因性欠陥またはT-B細胞相互間の異常により, 抗体産生が障害された疾患群で, 最も頻度が高い。

表2 主として抗体系の欠陥を示す疾患

疾患	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/病因
B細胞著減/欠損を伴うすべての血清Igアイソタイプの著減			
a. Btk欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常	XL	BTK変異
b. μ 鎖欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常	AR	μ 重鎖遺伝子変異
c. λ 5欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常	AR	λ 5の変異
d. Ig α 欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常	AR	Ig α 遺伝子の変異
e. Ig β 欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常		Ig β 遺伝子の変異
f. BLNK欠損症	重症細菌感染症, proB細胞数正常	AR	BLNKの変異
g. 胸腺腫を伴う免疫不全症	感染症, proB細胞数減少	なし	不明
h. 骨髄異形成症	感染症, proB細胞数減少	さまざま	monosomy 7, trisomy 8などを伴うことも
血清IgA & IgGの顕著な減少とB細胞数は正常または減少			
分類不能型免疫不全症 (CVID)			
	反復性細菌感染症, 臨床症状はさまざま, 自己免疫, リンパ増殖/肉芽腫性病変	10%に家族歴	TACI, BAFFR, Msh5遺伝子多型の関与
a. ICOS欠損症		AR	ICOS変異
b. CD19欠損症		AR	CD19変異
c. CD81欠損症		AR	CD81変異
d. CD20欠損症		AR	CD20変異
e. TACI欠損症		AD AR complex	TNFRSF13B (TACD) 変異
f. BAFF receptor欠損症		AR	TNFRSF13C (BAFF-R) 変異
血清IgMの正常/増加, IgGとIgAの著減と正常なB細胞数を示す			
a. CD40L欠損症	日和見感染, 好中球減少, 自己免疫疾患	XL	CD40Lの変異
b. CD40欠損症	日和見感染, 好中球減少	AR	CD40の変異
c. AID欠損症 †	リンパ節, 胚中心増大	AR	AICDAの変異
d. UNG欠損症 †	リンパ節, 胚中心増大	AR	UNGの変異
免疫グロブリンアイソタイプまたは軽鎖欠損症と正常なB細胞数を示すもの			
a. 免疫グロブリン重鎖欠失	無症候性でありうる	AR	染色体 14q32 欠失
b. κ 鎖欠損症	無症候	AR	Kappa 定常領域遺伝子の変異
c. 選択的IgGサブクラス欠損症	通常無症状, 反復性ウイルス細菌感染症	さまざま	不明
d. IgGサブクラス欠損を伴うIgA欠損症	反復性細菌感染症	さまざま	不明
e. 選択的IgA欠損症	無症候性, 炭水化物抗原に対する抗体産生不良を伴う反復性感染症, アレルギーまたは自己免疫性疾患, ある例ではCVIDへ進展, ある例では同一家系にCVIDの存在	さまざま	不明
正常な免疫グロブリン濃度とB細胞数を示す特異抗体欠損症	ある抗原に対する特異抗体の産生障害	さまざま	不明
乳幼児一過性低ガンマグロブリン血症	中等度の反復性細菌感染症	さまざま	不明

4.2.1 X連鎖無 γ グロブリン血症

【定義】1952年、Brutonが最初の無 γ グロブリン血症を報告したため、Bruton型無 γ グロブリン血症ともいわれている。X連鎖無 γ グロブリン血症 X-linked agammaglobulinemia (XLA) は伴性劣性遺伝で、Btk 遺伝子の変異によりB細胞の分化障害が起こりすべての γ グロブリン産生が著減し、そのためさまざまな感染症が起こる疾患。

【成因】XLAの遺伝子は、Btk (Bruton's tyrosine kinase) と呼ばれる非受容体型チロシンキナーゼをコードしている。XLA患者ではこの遺伝子に変異があり、Btk活性は消失もしくは著減している。XLAではプロB細胞からプレB細胞への分化の障害がみられるが、その理由は未だ明らかでない。

【病態生理】B細胞の分化が初期段階で停止するため、B細胞数および γ グロブリン産生が著減する。

【臨床症状】移行抗体が消失する乳児期後半より細菌感染症を反復する。主に呼吸器感染（肺炎、気管支炎、中耳炎）、皮膚感染（膿皮症）、重症全身感染（骨髓炎、髄膜炎、敗血症）などを反復する。起炎菌は黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などが主体となる。抗体が感染防御に重要なウイルス（エンテロウイルスなど）に感受性が高く、ポリオワクチンによるポリオ様麻痺、エコーウイルスによる慢性脳炎、ロタウイルスによる慢性下痢症などが起こる。

【診断】

- ・病歴では乳幼児期よりの易感染性
- ・現症では扁桃低形成、咽頭X線でアデノイド組織の低形成、胸腺は正常。
- ・免疫検査では血清IgG値が200 mg/dl未満、IgM、IgA値も著減（例外あり）、特異抗体産生能の欠損、同種血球凝集素の欠損、末梢血中のB細胞数（CD20、CD19）は1%未満、骨髓中プロB細胞増加、プレB細胞は少数存在。フローサイトメーターによる単球のBtk蛋白の検査、保因者診断も可能。
- ・Btk遺伝子解析

【治療】静注用免疫グロブリンによる補充療法。血清IgGトラフ値を500 mg/dl以上に保つ。

【予後】気道感染が十分予防されないと進行性の気管支拡張症を生じ呼吸不全で死亡する。補充療法を行っていてもエコーウイルスによる慢性脳炎を発症することがある。まれに悪性腫瘍が発症する。

4.2.2 IgA欠損症

【定義】血清IgAが5mg/dl未満でIgG、IgMの異常を示さないもの。血清中IgA、分泌型IgAのどちらかあるいは両方が欠損する。

【臨床症状】反復性呼吸器感染を起こしやすいが、無症状である場合も多い。そのほか、反復性大腸炎、慢性下痢などが報告されている。アレルギー疾患（喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎）、自己免疫疾患、悪性腫瘍（胃癌、大腸癌、肺癌、子宮癌など）の合併がみられる。

4.2.3 分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency ; CVID）

【定義】分類不能な抗体不全を示す原発性免疫不全症の総称で単一の疾患ではない。各Igアイソタイプの低下の型と程度はさまざま、血清IgG値の低下を中心にIgM、IgAの低下が種々の程度にみられる。特異抗体産生は低下ないし欠如している。

【症状】主症状は、免疫不全状態のために生ずる易感染性である。気道感染（上気道炎、肺炎）、中耳炎、副鼻腔炎など頻度が高く、また結膜炎、髄膜炎、敗血症、皮膚化膿症などもみられる。反復する気道感染の結果、気管支拡張症がみられることもある。起炎菌としては、グラム陽性球菌（ブドウ球菌、肺炎球菌・髄膜炎菌など）やインフルエンザ菌などが主体である。消化器症状として、難治性下痢、吸収不全などが、また関節症状を認めることがある。表在リンパ節や扁桃腺の大きさはB細胞の障害の程度により種々である。

【治療】 γ -グロブリン置換療法の適応である。

4.3 その他のよく解析された免疫不全症 (表3)

特徴的な臨床症状を呈するヴィスコット・オールドリッチ症候群 Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), 毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia-telangiectasia (AT) などが含まれる。

表3 その他のよく解析された免疫不全症

疾患	合併する所見	遺伝形式	遺伝的欠陥/病因
Wiskott-Aldrich 症候群	血小板減少, 小さい血小板, 湿疹, リンパ腫, 自己免疫疾患, ウイルス・細菌感染症, IgA 腎症 XL-血小板減少症は WASP 軽症型, XL-好中球減少症は WASP GTPase 結合領域の変異	XL	WASP 変異, 細胞骨格異常による血液幹細胞由来細胞の障害
DNA 修復の欠陥 (表1 以外)			
a. Ataxia-telangiectasia	小脳失調, 毛細血管拡張, α フェトプロテイン増加, リンパ細胞系その他の悪性腫瘍, 放射線感受性増加, 染色体不安定性	AR	A-T 遺伝子 (ATM) 変異, 細胞周期チェックポイント異常による染色体不安定性
b. Ataxia telangiectasia-like syndrome	中等度の失調, 放射線感受性高度に増加	AR	MRE11 変異, 細胞周期チェックポイントと二重鎖 DNA 切断の修復異常
c. Nijmegen 切断症候群	小頭症, 鳥様顔貌, リンパ腫, イオン化放射線感受性, 染色体不安定性	AR	NBS1 (Nibrin) の変異, 細胞周期チェックポイントと二重鎖 DNA 切断の修復異常
d. Bloom 症候群	染色体不安定性, 骨髓不全, 白血病, リンパ腫, 低身長, 鳥様顔貌, 日光過敏性, 毛細血管拡張	AR	BLM (Helicase) 遺伝子の変異
e. ICF 免疫不全症	顔貌異常, 巨舌, 細菌感染, 吸収障害	AR	DNMT3B (ICF1), ZBTB24 (ICF2) 変異
f. PMS2 症候群	反復感染, カフェオレ斑, リンパ腫	AR	PMS2 変異
g. Riddle 症候群	神経症状, 学習障害, 顔貌異常, 低身長	AR	RNF-168 変異
胸腺の欠損			
a. DiGeorge anomaly*	副甲状腺機能低下, 動脈円錐幹奇形, 顔貌異常, ある患者では 22q11 または 10p の部分モノソミー	De novo 欠損 /AD	90%において隣接遺伝子異常による胸腺発達障害, TBX1 変異
免疫-骨異形成症			
a. 軟竹毛髪低形成症	Metaphyseal dysostosis を伴う短肢小人症, 疎な毛髪, 貧血, 好中球減少, 易発癌性, 精子産生障害	AR	RMRP の変異
b. Schimke 症候群	低身長, spondiloepiphyseal dysplasia, 子宮内発育遅延, 腎症	AR	SMARCA1 の変異
c. Comel-Netherton 症候群	先天性魚鱗癬, アトピー症状, 細菌感染, 成長障害	AR	SPINK5 変異
高 IgE 症候群 (HIES)			
a. Job 症候群 (AD HIES)	ブ菌による反復性皮膚感染症, 肺炎, 湿疹, 爪カンジダ症, 顔貌異常, 歯牙萌出異常, 関節過伸展	AD/De novo 欠損	STAT3 変異
b. AR HIES	骨格・結合織異常なし, 肺のう胞なし	AR	不明
c. Tyk2 欠損症	細胞内寄生性細菌 (マイコバクテリア, サルモネラ), 真菌, ウイルスに対する易感染性, 湿疹, 骨格・結合織異常なし	AR	TYK2 変異, 不明
d. DOCK8 欠損症	反復性ウイルス感染, 広範な皮膚ウイルス・ブドウ球菌感染, 重症アトピー	AR	DOCK8 変異
e. ウイルス感染と CNS 血管炎・出血を伴う HIES	細菌, 真菌, ウイルスに対する易感染性, 湿疹, 血管炎, 中枢神経出血, 骨格・結合織異常なし	?	不明
免疫不全を伴う肝静脈閉塞症	肝静脈閉塞症, ニューモシスティス肺炎, 血小板減少, 肝脾腫	AR	SP110 変異
先天性角化異常症 [不全症]			
a. XL-DKC (Hoyerall-Hreidarsson 症候群)	IUGR, 小頭症, 反復感染, 消化管疾患, 汎血球減少, NK 細胞減少	XL	Dyskerin (DKC1) 変異
b. AR-DKC*	汎血球減少, 毛髪・爪異常, 毛細血管拡張	AR	NOLA2 変異
c. AD-DKC	貧血, 汎血球減少, 毛髪・爪異常	AD	TERC, TERT, TIN2 変異
IKAROS 欠損症	貧血, 好中球減少, 血小板減少	AD de novo	IKAROS 変異

4.3.1 ヴィスコット・オールドリッチ症候群

【定義】 ヴィスコット・オールドリッチ症候群 Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) は血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とする原発性免疫不全症。

【成因】 伴性劣性遺伝型式をとる WAS が大部分を占め、WASP 遺伝子の異常により生じる。常染色体遺伝の WAS は原因不明である。伴性劣性遺伝形式をとり、小型血小板性血小板減少のみを呈する X 連鎖性血小板減少症 X-linked thrombocytopenia (XLT) も同じ WASP 遺伝子異常症である。

【病態生理】 WASP 遺伝子産物である WASP 蛋白は、主に細胞質に存在し、細胞骨格へのシグナル伝達とその制御に関与している可能性が考えられている。

【臨床症状】

- ・血小板減少症：出生直後・早期からみられ、血便・皮下出血などの出血症状を呈する。
- ・難治性の湿疹
- ・易感染性 呼吸器・皮膚・消化管感染症が多く、髄膜炎・敗血症もみられる。細菌（特に肺炎球菌）、真菌、ウイルス感染が重症化・遷延する。
- ・合併症
自己免疫疾患：自己免疫性溶血性貧血・腎炎・血管炎・関節炎・炎症性腸疾患の合併が報告されている。
悪性腫瘍：ほとんどが悪性リンパ腫である。
WASP 異常症では、小型血小板は共通症状で、湿疹、易感染性の程度、悪性腫瘍・自己免疫疾患の合併の有無により臨床スコアが提唱されている。スコア 1～2 は XLT、スコア 3～4 は WAS、スコア 5 は悪性腫瘍・自己免疫疾患の合併を呈するものである。

【診断】

- ・血小板検査 全例で血小板減少がみられ、かつ血小板が小型である。骨髓検査では巨核球数は正常である。
- ・免疫検査
T 細胞機能：T 細胞数減少，T 細胞機能低下が進行性にみられる。免疫グロブリン：IgM 低下，IgA
・IgE 上昇。特異抗体産生：多糖体抗原に対する抗体反応の低下が進行性にみられる。そのため同種血球凝集素価，肺炎球菌抗体価は低値である。
- ・特異検査
フローサイトメーターによる細胞内 WASP 蛋白の検出：末梢血単核球を用いて行う。
WASP 遺伝子の変異解析。
WASP 蛋白のウェスタンブロット法による検出。

【治療】 根治療法は、造血幹細胞移植とくに骨髓移植である。摘脾は出血傾向のコントロールとして有効。

【予後】 死因は乳幼児期の出血・感染がほとんどである。長期生存例では自己免疫疾患、リンパ網内系悪性腫瘍の合併が高頻度となる。

4.3.2 毛細血管拡張性運動失調症

【定義】 毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia-telangiectasia (AT) は ATM 遺伝子の異常による、小脳性失調、眼球結膜と皮膚の毛細血管拡張、免疫不全による易感染性、悪性腫瘍の合併などを主症状とする常染色体劣性の疾患である。ルイ・パール症候群 Louis-Bar syndrome とも呼ばれている。

【成因】 ATM 遺伝子変異による。

【病態生理】 責任遺伝子は、PI3 キナーゼファミリーに属し、他の生物の細胞周期チェックポイント遺伝子と相同性の高い部分を有する。ATM 蛋白は細胞周期制御、DNA 修復に関与していると考えられている。患者細胞は放射線高感受性、細胞周期の異常、染色体脆弱性を認める。

【臨床症状】

- ・神経症状 幼児期に進行性の小脳性失調、ときに錐体外路症状で発症することが多い。進行性で、MRI では小脳虫部の著明な萎縮、組織学的に小脳皮質プルキンエ細胞の著しい脱落が認められる。

- ・眼球結膜・皮膚の毛細血管拡張 神経症状出現のあと3～6歳で出現してくる。
- ・易感染性 肺炎，気管支炎，気管支拡張症などの呼吸器感染が多い。病原体は細菌とウイルスが多い。
- ・悪性腫瘍の合併 原発性免疫不全症のなかではATに最も高率にみられる。女性保因者の乳癌発生率も高い。

【診断】

- ・臨床症状
- ・検査所見
 - 免疫検査：末梢血T細胞数の減少と機能低下，血清IgA・IgE，ときにIgG2・IgG4の欠損。
 - 血清α-フェトプロテイン（AFP）の上昇。
- ・染色体脆弱性：放射線照射による患者細胞のDNA修復障害があり，染色体切断や転座が高頻度に認められることより，染色体切断症候群とされている。
- ・ATM蛋白のイムノプロット解析，ATM遺伝子解析

【治療】根治的な治療法はない。

【予後】反復気道感染による気管支拡張症，呼吸不全と悪性腫瘍の合併が予後を決定する。

4.3.3 ディジョージ症候群

【定義】ディジョージ症候群 DiGeorge syndrome は胸腺の低または無形成によるT細胞不全，副甲状腺の低または無形成による低カルシウム血症，心・大血管系の異常，顔貌異常を伴う原発性免疫不全症である。

【成因】内因として22番染色体（22q11.2）の部分欠失，10番染色体（10p）の部分欠失，外因として催奇形因子（アルコール，カフェイン）など複数の原因による発生過程の障害が考えられている。

【病態生理】内因・外因による発生過程の障害により，第1・2鰓弓から発生する上下顎・外耳・鼻隆起，第3・4・6鰓弓から発生する胸腺・副甲状腺，大動脈・肺動脈などに異常を生じる。

【臨床症状】

- ・胸腺無・低形成：細胞性免疫不全の程度によって完全型あるいは部分型と分けられる。感染症としては口内カンジダ症，下痢，副鼻腔炎，肺炎，髄膜炎，敗血症などが報告されている。部分型では，易感染性は年齢とともに軽快傾向を示す場合がある。
- ・特異な顔貌：眼間開離，眼裂斜下，耳介変形，小顎症，上唇の人中短絡，鼻根部扁平。
- ・心血管系の異常：右側大動脈弓，大動脈弓離断，総動脈幹遺残，ファロー四徴症などが高頻度。
- ・副甲状腺の欠如：新生児テタニーを初発症状とする場合がある。

【診断】4主要症状中3つ以上あるものをディジョージ症候群と診断する。

- ・検査所見：新生児期の胸部X線写真・CTにより胸腺低形成，血液検査でT細胞減少・T細胞機能低下。
- ・FISH（fluorescence in situ hybridization）法：22q11.2の欠失は大部分の症例で見い出されるが必要条件ではない。

【治療】完全欠損型では，胸腺移植・骨髄移植。

【予後】免疫不全の程度，心血管奇形の重症度に依存する。

4.4 免疫系の調節異常による疾患（表4）

4.4.1 チェディアック・東症候群

【定義】白血球原形質のペルオキシダーゼ陽性巨大顆粒，部分白子症，易感染性を特徴とする原発性免疫不全症である。

【臨床症状】

- ①易感染性：好中球機能不全症（粘着能，走化能，殺菌能の低下）とNK細胞活性低下を認める。
- ②部分的白子症：メラノソームの成熟異常による白子症（皮膚，毛髪，網膜，虹彩）を特徴とする。
- ③神経症状：運動失調，感覚障害，精神症状
- ④増悪期：大部分の患者がウイルス関連血球貪食症候群様の病態（発熱，肝脾腫，リンパ節腫脹，汎血球減少）を呈し死亡する。