

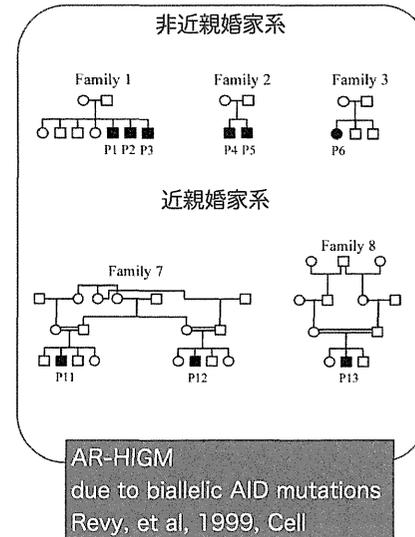
X連鎖性免疫不全症

Gene	Disease	Year
CYBB	X-linked chronic granulomatous disease (XCGD)	1986
WASP	Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	1994
FOXP3	IPEX syndrome (IPEX)	2001
IL2RG	X-linked severe combined immunodeficiency (XSCID)	1993
MAGT1	MAGT1 deficiency	2012
BTK	X-linked agammaglobulinemia (XLA)	1993
SH2D1A	X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP1)	1998
XIAP	X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP2)	2006
CD40L	X-linked hyper-IgM syndrome (XHIGM)	1993
NEMO	Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)	2000

疾患数の多いPIDが多数含まれる。非罹患保因者が見られる。

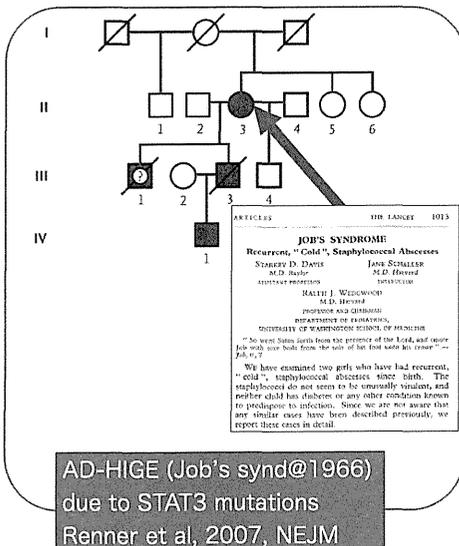
常染色体劣性(AR)免疫不全症

- RAG1/2、ArtemisなどのSCID
 - AID欠損型 AR高IgM症候群
 - 毛細血管拡張性運動失調症 (AT)
 - 補体欠損症
 - など多数があげられる。
 - イスラム圏 (モロッコ、トルコ、サウジアラビア、イランなど)、ナバホ、アパッチ族インディアンなどでは、多く見られるが、日本では個々の疾患は概してまれ。
 - '90年代から'00年代にフランスを中心に報告
 - 通常同胞には複数の患者が見られうるが、祖先には患者はみられない。
- 家族歴がないのが普通



常染色体優性(AD)免疫不全症

- ELA2変異型 重症先天性好中球減少症
- TAC1変異型 分類不能型免疫不全症
- STAT3変異型 高IgE症候群
- GATA2変異型 樹状細胞欠損症
- STAT1変異型 慢性皮膚粘膜カンジダ症
- など、近年発見が相次いでいる。
- 患者数は多いが、de novoで発症する患者も多いため、家系分析が容易ではない
- 機能解析による候補遺伝子解析から見つけることが多かった。
- 今後、次世代シーケンサーによるトリオ (両親+患者) 解析で増える可能性も考えられる。



RAPID & Mutation@A glance 候補遺伝子解析のサポートサイト

Published online 8 October 2008

Nucleic Acids Research, 2009, Vol. 37, Database issue D863-D867 doi:10.1093/nar/gkn682

RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases

Shivakumar Keerthikumar^{1,2,3}, Rajesh Raju^{1,2,3}, Kumaran Kandasamy^{1,3,4}, Atsushi Hijikata⁵, Subhashri Ramabadrani^{1,2}, Lavanya Balakrishnan^{1,2}, Mukhtar Ahmed¹, Sandhya Rani¹, Lakshmi Dhevi N. Selvan¹, Devi S. Somanathan¹, Somak Ray¹, Mitali Bhattacharjee¹, Sashikanth Gollapudi¹, Y. L. Ramachandra⁶, Sahely Bhadra⁶, Chiranjib Bhattacharyya⁶, Kohsuke Imai⁷, Shigeaki Nonoyama⁷, Hirokazu Kanegane⁸, Toshio Miyawaki⁸, Akhilesh Pandey^{1,4}, Osamu Ohara^{5,9,*} and Sujatha Mohan^{1,2}

ACTB	ADA	AICDA	AIRE	AK2	AP3B1	APOL1	ATM	BLM	BLNK
BTK **	C16orf57	C1QA	C1QB	C1QC	C1R	C1S	C2	C3 **	C4A
C4B	C4BPB	C4BPB	C5	C6	C7	C8A	C8B	C8G	C9
CARD11	CARD9	CASP10	CASP8	CD19	CD247	CD27	CD3D	CD3E	CD3G
CD40	CD40LG	CD46	CD55	CD59	CD79A	CD79B	CD81	CD8A	CEBPE
CFB	CFD	CFH **	CFHR1	CFHR3	CFHR5	CFI **	CFP	CHD7	CITA
CLEC7A	COLEC11	CORO1A	CR2	CSF2RA	CSF3R	CTSC	CXCR4	CYBA	CYBB
DCLRE1C	DGCR	DKC1 **	DNMT3B	DOCK8	ELANE **	ELF4	F12	FADD	FAS
FASLG	FCGR1A	FCGR3A	FCN3	FERMT3	FOXN1	FOXP3	FPR1	FCG6C	G6PC3
G6PD	GATA2	GFI1	HAX1	ICOS	IFNGR1	IFNGR2	IGAD1	IGHA1	IGHA2
IGHF	IGHG1	IGHG2	IGHG3	IGHG4	IGHM	IGKC	IGLL1	IKBKG **	IKZF1
IL10RA	IL10RB	IL12B	IL12RB1	IL17F	IL17RA	IL1RN	IL2RA	IL2RG **	IL36RN
IL7R	IRAK4	IRF8	ITGB2	ITK	JAK3	KRAS	KRAS	LCK	LIG1
LIG4	LPIN2	LRBA	LRRC8A	LYST	MAGT1	MASPI	MASP2	MBL2	MCM4
MEFV **	MLPH	MPO	MRE11A	MS4A1	MSH6	MVK **	MYD88	MYO5A	NBN
NCF1	NCF2	NCF4	NFKBIA	NHEJ1	NHP2	NLRP12	NLRP3 **	NOD2 **	NOPI0
NRAS	ORAI1	ORAI1	PIK3CD	PIK3R1	PLCG2	PLDN	PMS2	PNP	PRF1
PRKDC	PSTPIP1	PTPRC	RAB27A	RAC2	RAG1 **	RAG2 **	RASGRP2	RBCK1	RECQL4
RFX5	RFXANK	RFXAP	RHOH	RMRP	RNA5EH2A	RNA5EH2B	RNA5EH2C	RNF168 **	ROBLD3
SAMHD1	SBDS	SERPINC1	SH2D1A	SLC35C1	SLC37A4 **	SLC46A1	SMARCAL1	SP110	SPINK5
STAT1 **	STAT3	STAT5B	STIM1	STK4	STX11	STXBPD2	TAP1	TAP2	TAPBP
TAZ	TBX1	TCIRG1	TCN2	TERC	TERT	THBD	TICAM1	TINF2	TLR3
TMC6	TMC8	TNFRSF11A	TNFRSF13B	TNFRSF13C	TNFRSF1A	TRAC	TRAF3	TREX1	TTC37
TYK2	UNC119	UNC13D	UNC93B1	UNG	VPREB1	VPS13B	WAS **	WIPF1	WRAP53
XIAP	ZAP70	ZBTB24							

RAPID

Integrated database for PID genes.

Keerthikumar S, Nucleic Acids Res, 2009;37:D863-7.



Figure 1. A screenshot of the primary information page and mutation data of WAS gene in RAPID. (A) Primary information of WAS gene alone

Mutation @ a glance

<http://rapid.rcai.riken.jp/mutation/>

Mutation @ a Glance

Gene Symbol: AICDA - activation-induced cytosolic deaminase

Protein level

ISOFORM NP_065712.1

ID	Allele	Type	Nucleotide change	Amino acid change	Effect	Protein Expression	PubMed
258	Allele 1 and 2	Substitutions	g.7536C>T, c.334C>T	Arg112Cys	Missense defects	NA	11112359
274	Allele 1 and 2	Substitutions	g.7537G>A, c.335G>A	Arg112His	Missense defects	NA	11112359
726	-	Substitutions	g.7536C>T, c.334C>T	Arg112Cys	Missense defects	NA	15358621

Amino acid sequence: 1 MDSL... 61 FLRY... 121 AEPEGL... 181 LFLYEV...

Arg112His

It provide 3D structure of the molecule and the site of the mutation. We can know how many patients are reported to date for this mutation.



<http://pidj.rcai.riken.jp>

Primary Immunodeficiency Database in Japan

Home

- ★ HOME
- ★ How to Consult
- ★ Consultation Form
- ★ PIDJ Database
- ★ Links

#On 2008, we launched a New Network called PIDJ (primary immunodeficiency in Japan) as a collaboration of JPIDSG, RCAI and KDRI.
 #Centralized Patient Database (PIDJ) is settled in RCAI.
 #Candidate gene sequence is performed in KDRI.
 #Web-based consultation of PID patients from local general physicians to PID expert doctors in JPIDSG is started.

★ JPIDSG 13 Univ./College

厚生労働省

RCAI PIDJ jmcn

Burrows and Fischer: Nat Immunol (2008) 9, 1005-7

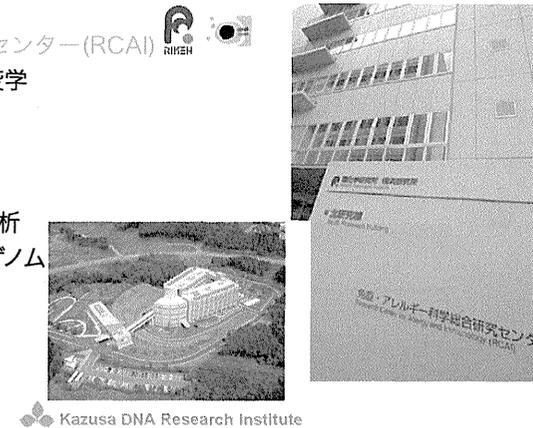
班会議—理研RCAI—かずさDNA研

- ・ 2006年度～共同研究開始
- ・ 厚生労働省原発免疫不全症候群に関する調査研究班 (以下、班会議)

- ・ 理研免疫アレルギー科学総合センター (RCAI)
 - ・ 国内最大規模の基礎免疫学研究施設

- ・ かずさDNA研究所
 - ・ 国内最大規模のゲノム解析施設 (ヒトcDNA, ヒトゲノム)
 - ・ 千葉県補助財団法人

- ・ 臨床情報中央化
- ・ 遺伝子診断中央化
- ・ 臨床検体保存中央化



医師関係者Top
患者相談
患者相談フォーム
PIDJデータベース
リンク集

RIKEN RCAL
Riken Research Center for Allergy and Immunology

一般の医師が免疫不全症の
専門家に問合わせできる。

相談施設を選択

京都大学小児科 西小西隆次
京都大学小児科 幸井博幸
京都大学小児科 西小路隆夫
京都大学保健学科 室戸江昭幸
九州大学小児科 高野英夫
法政大学小児科 小村正夫
山梨大学薬学看護学 田辺友香
法政大学保健学看護学 上原一幸
東京医科歯科大学小児科 香尾亮史
東北大学発達医療学 久保本信
岡山大学小児科 金澤弘和
防衛医科大学小児科 野山憲章
北海道大学小児科 斎藤正
名古屋大学小児科 瀧澤尚

相談施設をこちらの疾患対応施設をご参考に選択してください。

相談施設・医師
相談施設をこちらの疾患対応施設をご参考に選択してください。

相談施設
項目選択

相談内容確認 リセット

遠隔医療：免疫不全専門医への紹介、相談が可能

基本情報

患者データ基本情報

患者ID: 2006ID001 生年月日: 2006 06 10 年齢: 1 性別: 男 国籍: 日本国(JAPAN)

登録数: 507 登録数: 002 登録数: 003 登録数: 000

登録修正可能施設

生存/死亡

登録修正可能施設

主治医および責任医（主治医に指定された班会議施設専門医）が、情報の紹介状のようにフリーテキストで追加登録、他施設への開示を決めることが可能

情報共有による診断の迅速化

テキストデータ入力

10ヶ月頃より反復性発熱。
2007/7/23から反復性発熱。
2007/8/2痰赤血、口内炎
2007/8/18足利赤十字病院入院。HIGMの診断
2007/8/20新潟県大に紹介
2007/8/22PMA+Ca刺激でCD40L発現がないことを確認
2007/9、CD40L遺伝子 exon1c 1bp deletion (del 182 on NM_000074) による frameshiftが生じ、R48K/53Xとなることが判明。

紹介状のようにフリーテキストで追加登録、他施設への開示を決めることが可能

履歴記載可能。文書添付も可能

開示切替

「電子カルテ」：経時的記録が可能

患者データ基本情報

患者ID: 2006ID001 生年月日: 2006 06 10 年齢: 1 性別: 男 国籍: 日本国(JAPAN)

検査歴

移植歴

感染歴

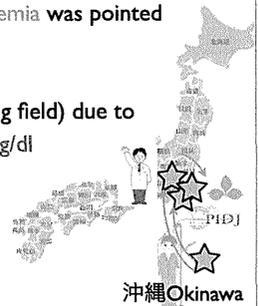
治療歴

シークエンス	検査日	検査施設(国)	検査項目	検査結果	作成日時	検査医(一字1行)	更新日時	更新医(一字1行)
001	2007/08/02		HSV1	咽頭炎、口内炎 有効	2007-11-29 16:11:39.0	kobukeimai	2007-11-29 16:11:43.0	kobukeimai
002	2007/07/23		不明	不明	2007-11-29 16:13:14.0	kobukeimai	2007-11-29 16:13:14.0	kobukeimai

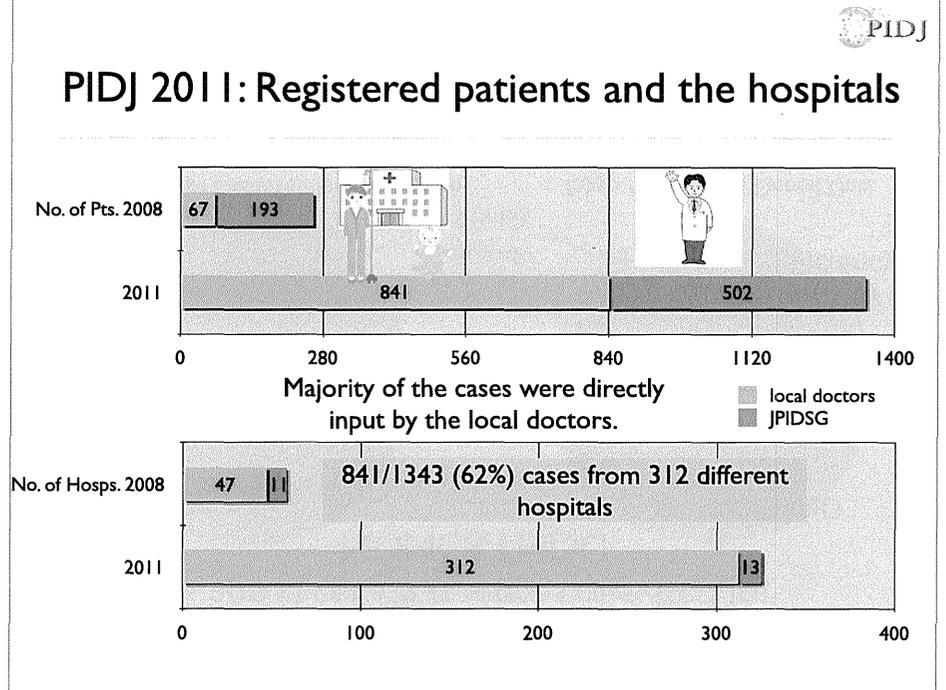
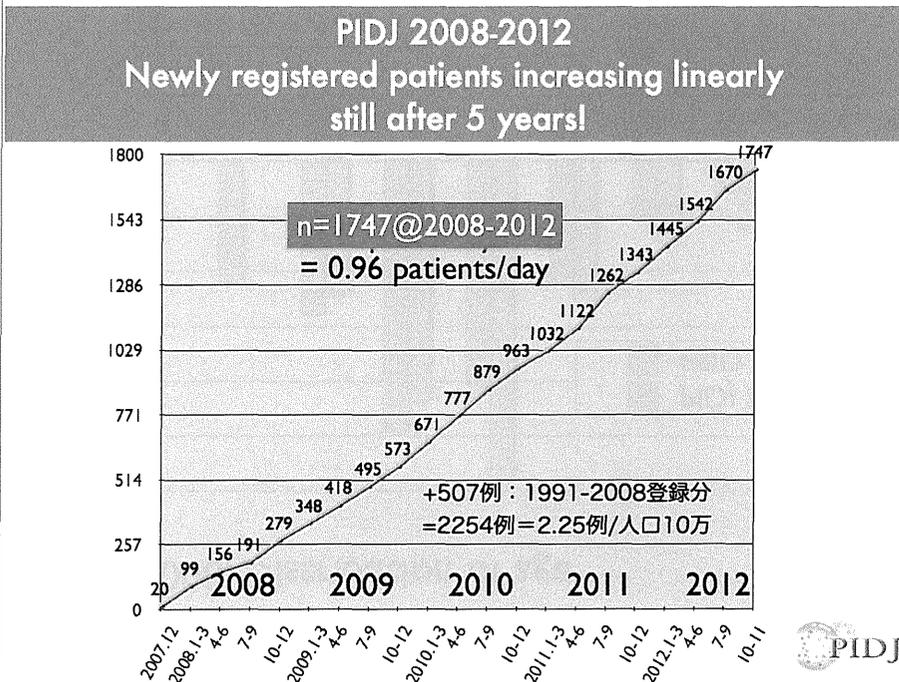
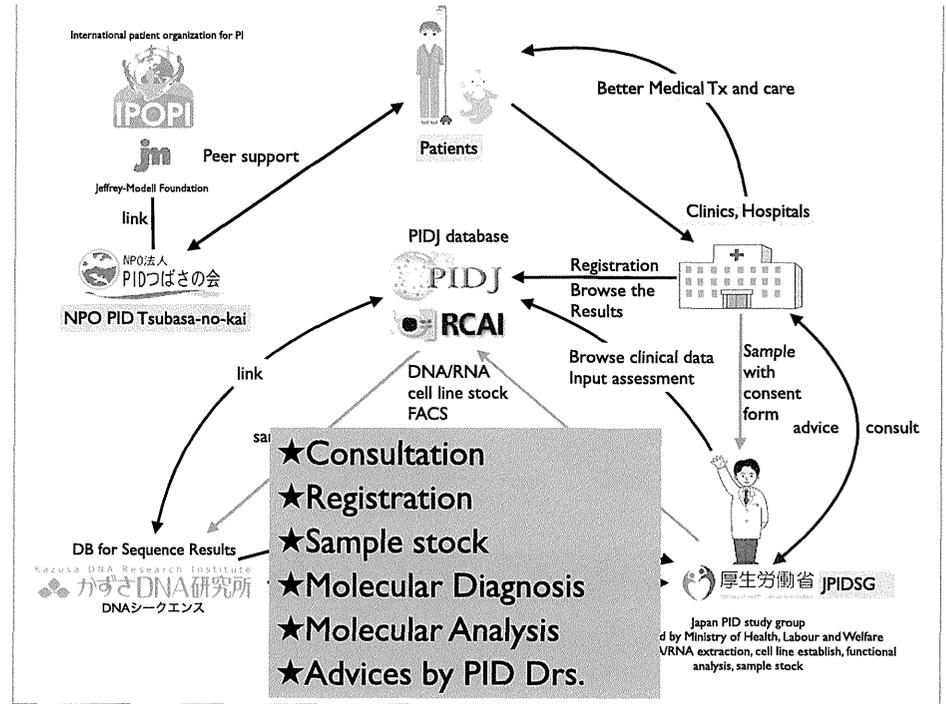
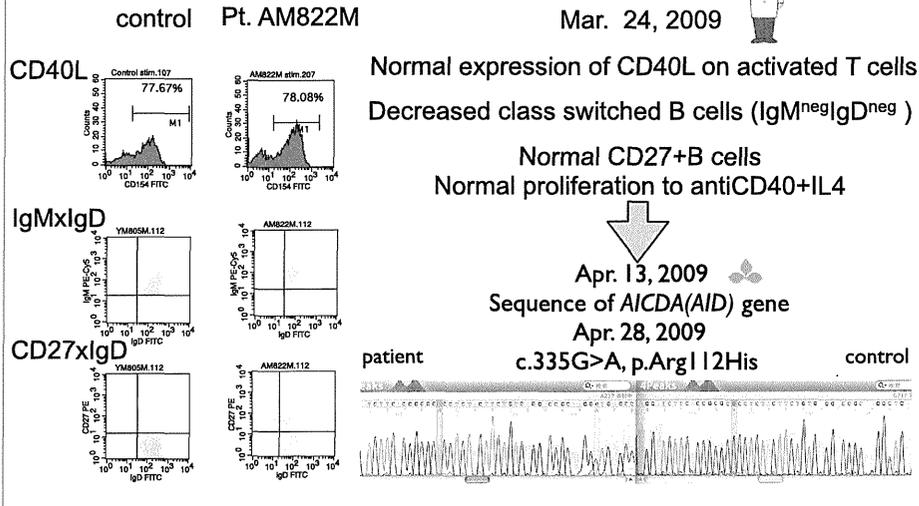
シークエンス	検査日	検査施設(国)	検査項目	検査結果	作成日時	検査医(一字1行)	更新日時	更新医(一字1行)
001	2007/08/21		IVIG(初回)	有効	2007-11-29 16:15:32.0	kobukeimai	2008-01-11 21:19:25.0	kobukeimai
002	2007/08/22		Gi-CSF	有効	2007-11-29 16:16:00.0	kobukeimai	2008-01-11 21:18:53.0	kobukeimai
003	2007/08/21		ST予防投薬	有効	2007-11-29 16:17:30.0	kobukeimai	2008-01-11 21:19:03.0	kobukeimai

An example...

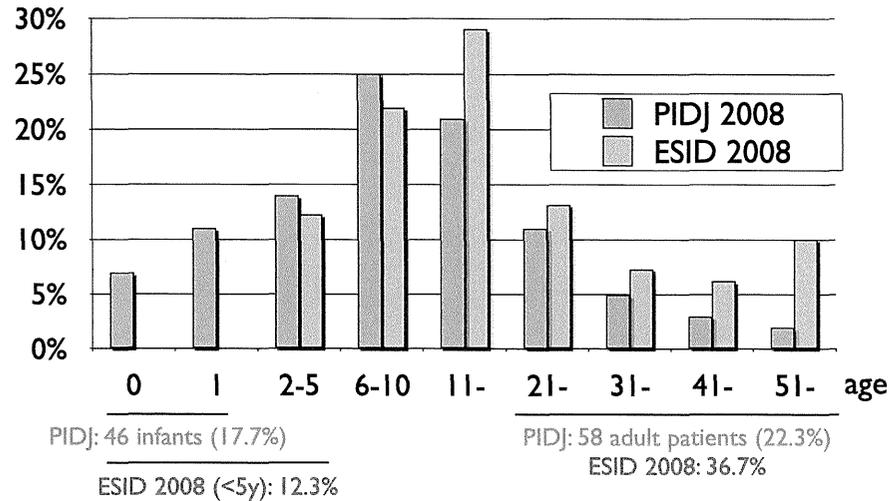
- Mar. 7, 2009: A patient is consulted from local Dr. of Okinawa for the diagnosis of PID.
- 39y. Male
- In his childhood: intussusception x1, recurrent rhinitis, sinusitis, bronchitis.
- 9 y.o.: Hospitalized due to pneumonia
- ~
- 30 y.o.: Hospitalized due to pneumonia, hypogammaglobulinemia was pointed out but no further investigation was performed. IVIG substitution was NOT started.
- 39 y.o.: Hospitalized due to sepsis, pneumonia (left lower lung field) due to pneumococcus(PRSP). IgG<30mg/dl, IgA 19mg/dl, IgM 685 mg/dl
- Data was put into PIDJ database in RIKEN by the local Dr.
- Mar. 13, 2009: Response from NDMC:
- Hyper-IgM syndrome is suspected.



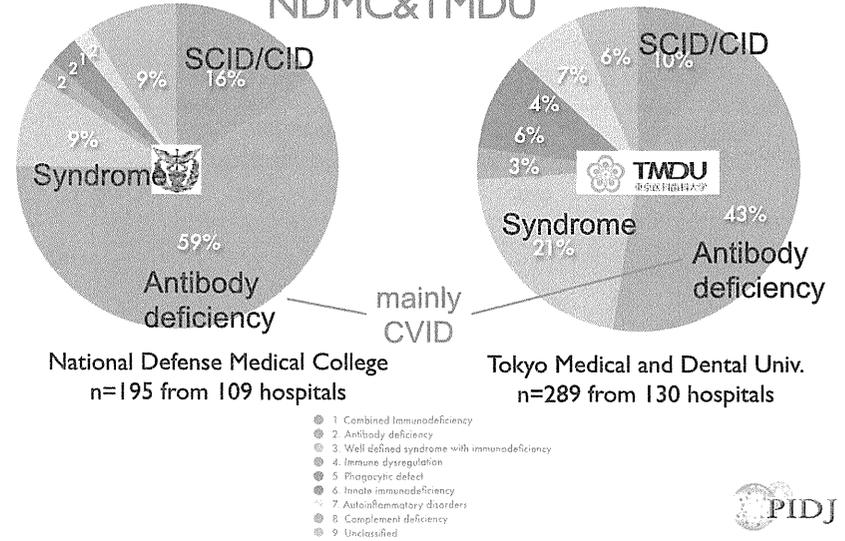
An example... Dx.: Hyper IgM syndrome type II



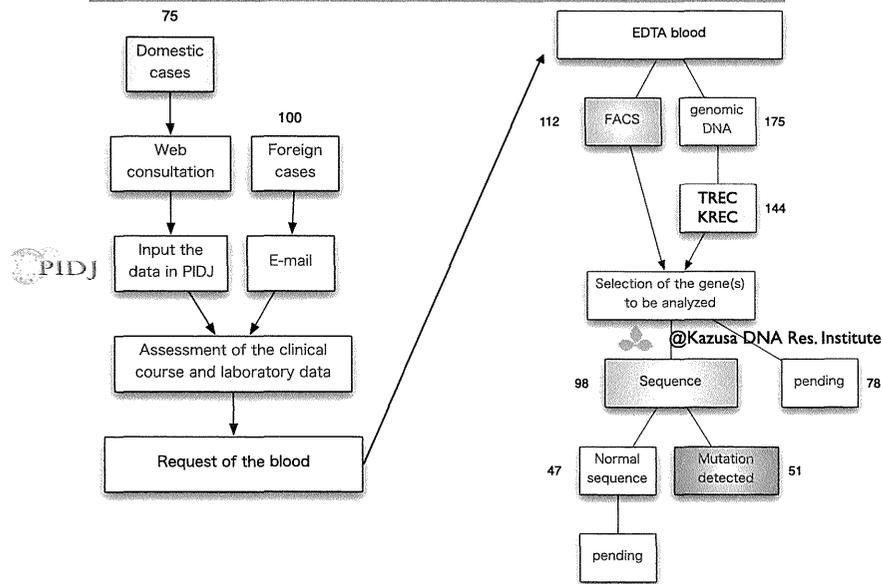
PIDJ 2008: Distribution of age



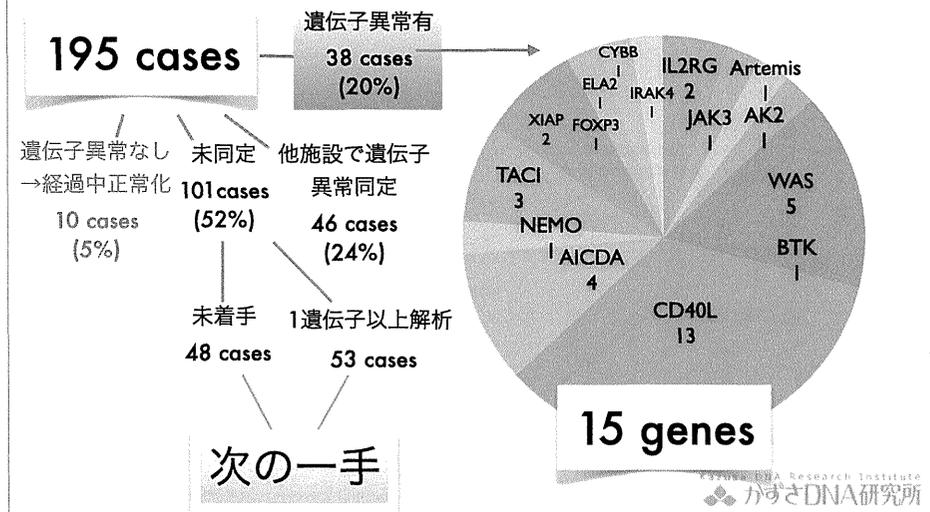
T and B cell PIDJ were consulted for NDMC&TMDU



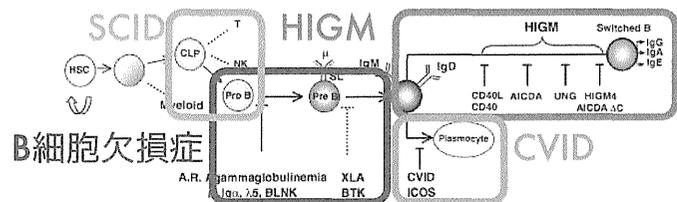
Scheme of the analysis



195 cases → Mutation: 84 (43%)

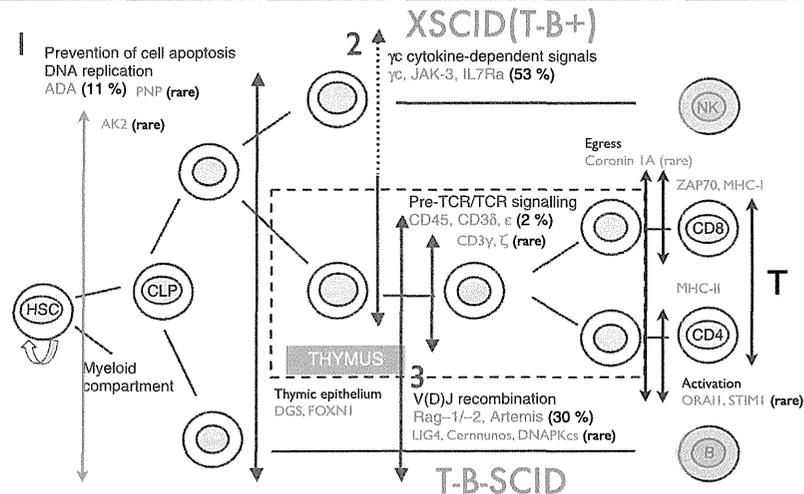


抗体産生不全を呈する疾患

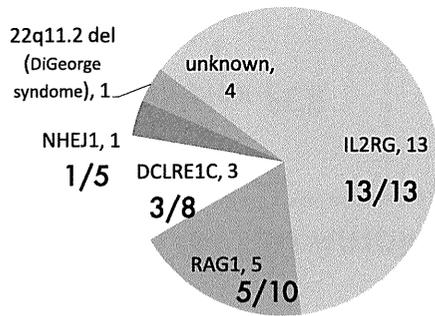
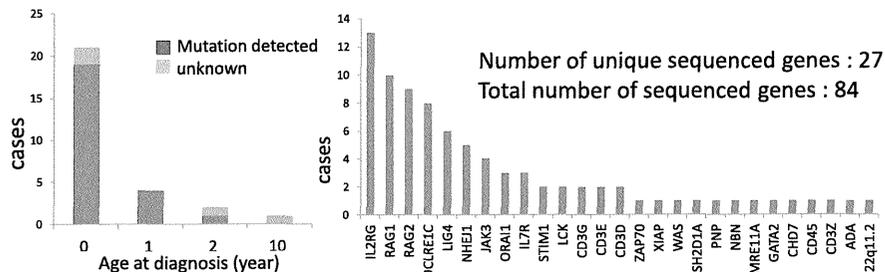


- SCID (重症複合免疫不全症) : T細胞の分化障害による疾患。B細胞分化障害を伴う病型もある。
- B細胞欠損症 (無γグロブリン血症) : pre B細胞の分化障害。ブルトン型が代表
- HIGM (高IgM症候群) : 必ずしもIgMは高値ではない。免疫グロブリンクラススイッチの障害による疾患群
- CVID (Common variable immunodeficiency) : メモリーB細胞あるいは抗体産生細胞 (形質細胞) への分化障害による抗体産生不全症
 - 分類不能型免疫不全症と訳されるが正しい翻訳とはいえない。

SCID, CID gene >20



1. Combined immunodeficiencies

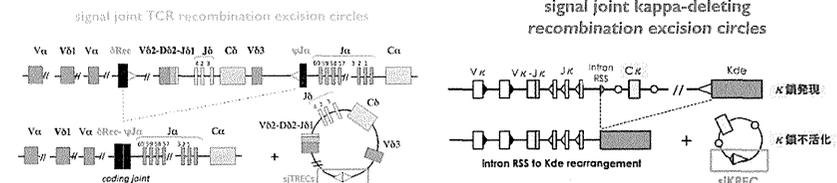


total: 27 patients

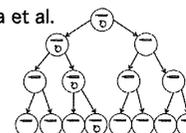
Mutation detected: 23 patients

85% detected

TRECとsjKREC



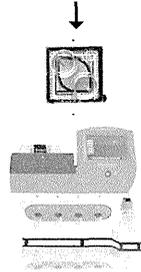
- T cell receptor (TCR) α鎖のVDJ遺伝子再構成 (TCRD deletion) の過程で生じる環状DNA
- T細胞の分化・増殖により複製されず、安定して存在するため、新生T細胞のマーカとして利用可能
- 我々は、新生児濾紙血におけるsjTRECs定量法を開発し、SCIDのマスキリングへの応用が可能であることを報告した (Morinishi, Imai, Nonoyama et al. J.Pediatrics, 2009)
- λ鎖再構成時あるいはκ鎖のallelic exclusionのために、κ鎖定常領域(Cκ)が染色体DNAから切り出された際に生じる環状DNA
- B細胞の分化・増殖により複製されず、安定して存在するため、新生B細胞のマーカとして利用可能
- 我々は、新生児濾紙血におけるsjKRECs定量法を開発し、XLAなどのB細胞欠損症のマスキリングが可能であることを報告した (Nakagawa Imai, Nonoyama et al. J Allergy Clin Immunol, 2011)



IAD31250 Ampli Seq SCID Panel

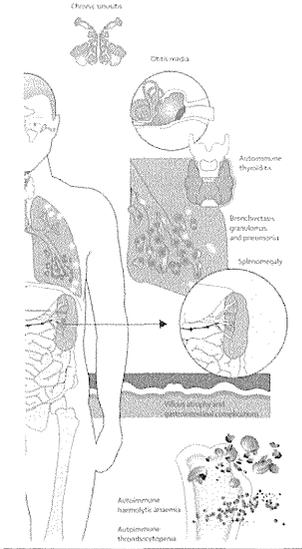
Name	Chromosome	Chr_Start	Chr_End	Num_Amplicons	Total_Bases	Covered_Bases	Missed_Bases	Overall_Coverage	Num_Exons
ADA	chr20	43248153	43280386	118	32233	16090	16143	0.499	12
AK2	chr1			10	992	992	0		9
CD247	chr1			8	528	528	0		9
CD3D	chr11			6	516	516	0		5
CD3E	chr11			10	624	624	0		8
CD3G	chr11			7	549	536	13	0.976	6
CD8A	chr2			8	708	708	0		6
Cernunnos	chr2			10	900	900	0		7
CORO1A	chr16			15	1386	1281	105	0.924	10
CRACM1	chr12			7	912	905	7	0.992	2
DCLRE1C	chr10			23	2098	2084	14	0.993	16
FOXN1	chr17			16	1947	1947	0		8
IL2RG	chrX			10	1110	1086	24	0.978	8
IL7R	chr5			15	1380	1380	0		8
JAK3	chr19			35	3375	3366	9	0.997	23
LCK	chr1			16	1530	1521	9	0.994	12
LIG4	chr13			21	2764	2764	0		1
PNP	chr14			10	870	839	31	0.964	6
PRKDC	chr8			142	12386	12079	307	0.975	86
FTPRC	chr1			52	3953	3773	180	0.954	33
RAC2	chr22			8	579	573	6	0.99	6
RAG1	chr11			41	6456	5810	646	0.9	1
RAG2	chr11			10	1611	1611	0		1
MRP	chr9	35657738	35658025	3	287	260	27	0.906	1
STAT5A	chr17			26	2385	2241	144	0.94	18
TCRD	chr14	22891527	22935579	223	44052	30704	13348	0.697 n/a	
ZAP70	chr2			20	2021	1927	94	0.953	13

Multiplex PCR



CVID (common variable immunodeficiency)

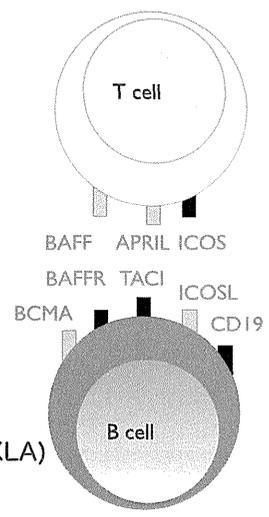
- ・原発性免疫不全症の中で最多
 - ・約1/25,000-1/100,000
 - ・発症年齢：6-10才と26-40才にピーク
- ・主要症状
 - ・繰り返す細菌感染症
 - ・気道：中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、肺炎、腸管
 - ・低IgG血症 (with IgM<100mg/dl, IgA低値)
 - ・⇔ IgM>100: HIGM s/o
 - ・B細胞数>2% (進行性に減少?)
 - ・⇔ B細胞欠損症 (Btk, etc.)
 - ・種々のリンパ球異常 (B, T, NK cells)
 - ・⇔ 複合免疫不全症
- ・合併症
 - ・自己免疫疾患 (~20%)
 - ・AIHA, ITP, 関節炎, 炎症性腸疾患等
 - ・リンパ組織の増大 (~30%)
 - ・脾腫, リンパ節腫脹, 肝腫大, 扁桃腫大, 腸管パイエル板等
 - ・悪性腫瘍
 - ・悪性リンパ腫等



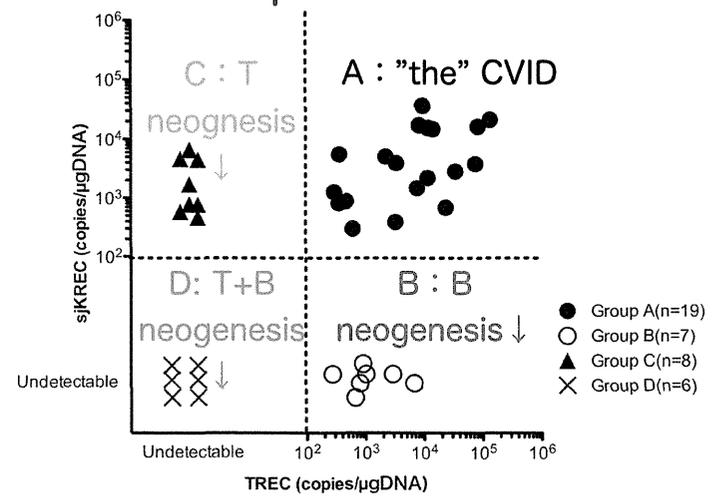
54

CVID (common variable immunodeficiency)

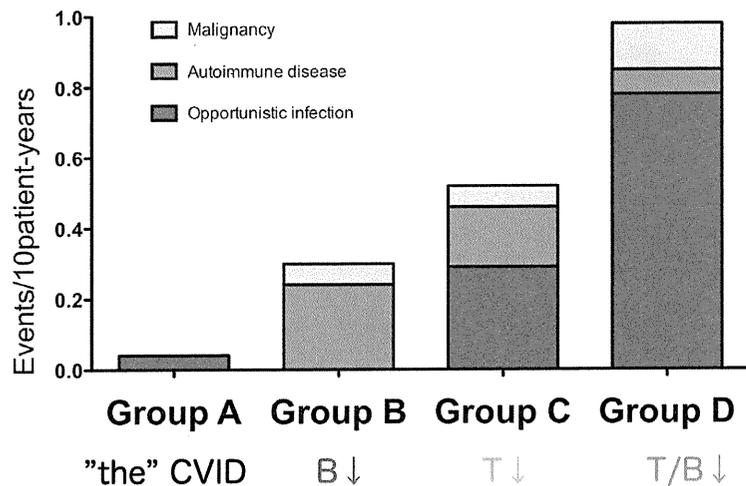
- ・遺伝形式
 - ・散発例 (約85%)
 - ・家族例 (約15%)
 - ・常染色体優性型 (AD)
 - ・家系内にIgA欠損例: 約80%=全体の約10%
 - ・常染色体劣性型 (AR) : 約20%=全体の約3%
- ・責任遺伝子
 - ・TAC1 (17p11.2, 10-20%) (AD,AR), 含IgAD
 - ・ICOS (2q33.3, <1%) (AR)
 - ・CD19 (16p11.2, <1%) (AR)
 - ・BAFFR (22q13, <1%)(AR)
 - ・Atypical form of other PID
 - ・SH2D1A (XLP), CD40LG (XHIGM1), Btk (XLA)
 - ・→ 細胞表面分子のみ
 - ・→ ほとんどが原因不明! (80-90%)



CVID classification using TREC and KREC quantification

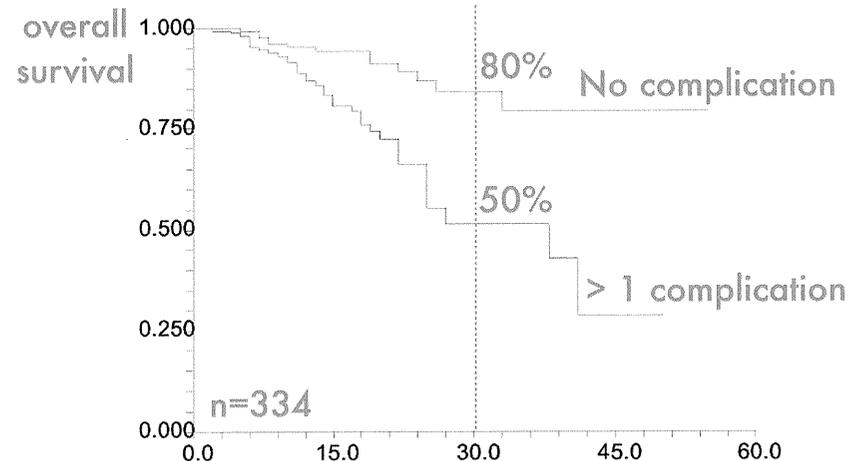


Complications



CVID: complication and survival

Blood. 2008;112:277-288



55



1992SK001F : CVID-D群

Ishida, Imai, Honma, Nonoyama et al, Eur J Ped, 2012

SK687F (1992SK001)

【症例】18歳、女児

【家族歴】特記事項なし

【既往歴】

2歳：水痘

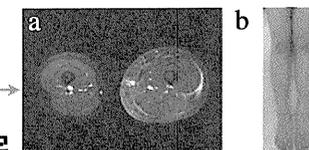
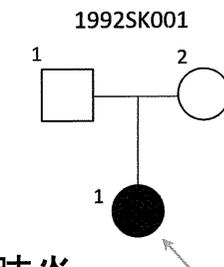
以後：反復性口内炎，中耳炎，肺炎

4歳：好中球減少

13歳：下肢リンパ浮腫出現

15歳：不明熱のため、前医入院

17歳：不明熱、インフルエンザで2回入院



Ishida, Imai, Honma, Nonoyama et al, Eur J Ped, 2012

前医入院時検査所見

1992SK001

(血算)

WBC	1,100	/μl
Neut	35.0	%
Eo	2.0	%
Bas	1.0	%
Mono	1.0	%
Lymph	61.0	%
Hb	9.9	g/dl
MCV	97.9	fl
Ret	23.0	%
PLT	18.2x10 ⁴	/μl

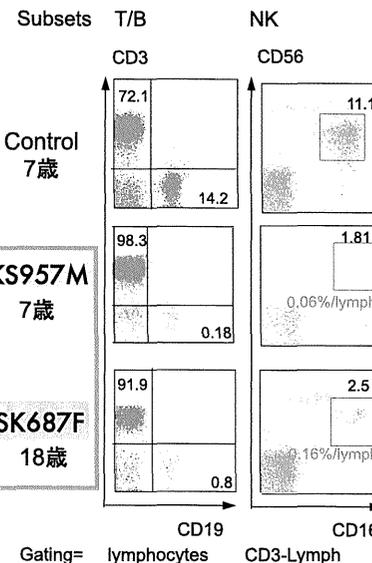
(生化学)

T-Bil	0.4	mg/dl
LDH	192	IU/l
Hpg	135	mg/dl
Fe	27	mcg/dl
Ferritin	104	ng/ml
Epo	437	mlU/ml
IgG	711	mg/dl
IgA	65	mg/dl
IgM	131	mg/dl
IgE	5	mg/dl
CH50	51.6	U/ml
C3	112	mg/dl
C4	29	mg/dl
ANA	<40	倍
PHA	50,400	cpm

当院TREC KREC 結果(2010/10/20)

TREC、cjKREC、sjKREC 陰性

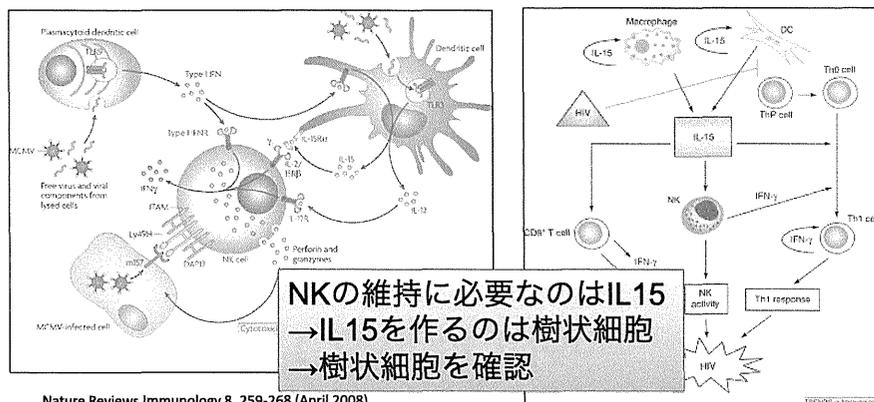
TREC	KREC	結果(copies/μgDNA)
TREC		0
cjKREC		0
sjKREC		0



B細胞欠損
NK細胞欠損

低ガンマグロブリン血症に B、NK欠損を伴った2例 CVID-D群

Pt	性	Age	臨床症状、診断	Lymph	T	B	NK	pDC	mDC	Treg	NKT	IgG	TREC	sjKREC
1	M	4	サルモネラ感染	1460	99.5	0.5	0.05			11.0	0.01	265	0	0
2	F	19	サルモネラ感染	670	96.9	0.7	0.16			1.8	3.28	711	0	0



B/NK/pDC/mDC/単球欠損症

