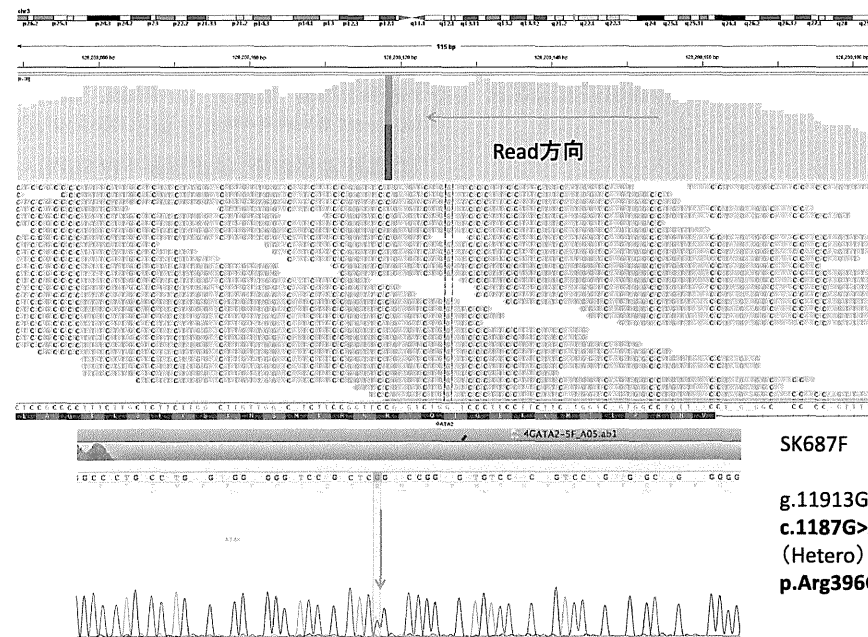


Exome解析結果

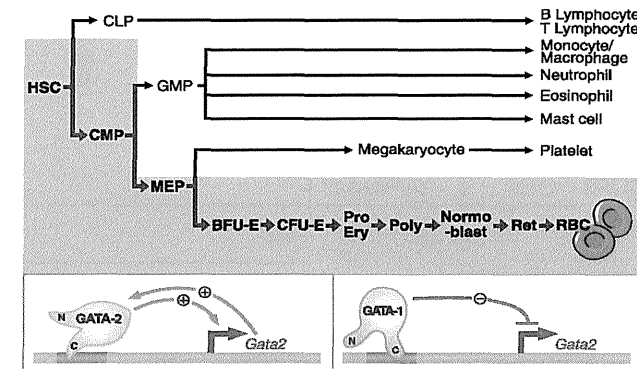
- Sureselect Human All Exone Kit (Agilent) を用いてキャプチャーし、ライブラリを作成後、HiSeq 2000 (Illumina) を用いて、DC欠損症2例 (KS957M、SK687F) でExome解析施行 (平均depth>30で施行)。
- depth>10の領域：74.6%, 73.8% (4回以上88.7%, 87.67%)
- 点突然変異 (ミスセンス変異、ナンセンス変異)
 - ホモ変異：33, 37遺伝子変異
 - ヘテロ変異：1304, 1186遺伝子変異
- 挿入または欠損による遺伝子変異
 - ホモ変異：8, 10遺伝子変異
 - ヘテロ変異：107, 127遺伝子変異
- これらの遺伝子変異を全て確認したところ、2人に共通する遺伝子異常を認めず、既知疾患の疾患責任遺伝子変異も認めなかった。
- しかし、GATA2遺伝子のヘテロミスセンス変異(R396Q)をSK687Fで認めたため、KS957MでもGATA2遺伝子解析を行ったところ、ヘテロナンセンス変異(R361X)を認めた。(exomeでは4回しか読めておらず、wild typeのみ)

SK687F Exome Results



GATA2遺伝子について

- マウスの生体型造血において、未分化前駆細胞の増殖に必須 (Nature 371:221-226;1994)
- GATA2遺伝子欠損マウスは、造血障害により、胎生10日頃に致死
- GATA1 遺伝子とGATA2遺伝子の発現は、GATA switchと呼ばれ、発達時期や細胞系列に特異的な巧妙なネットワークにより制御されている



(J. Biol. Chem. 2010;285:31087-31093)

GATA2異常症について

2011年になり、GATA2ヘテロ異常が3疾患の原因遺伝子として報告された

1) B細胞、NK細胞、単球(M)、DC欠損を伴う免疫不全症候群

(MonoMAC症候群: 24例) (Blood 115 :1519-1529 ;2010)(Blood 118 :2653-2655 ;2011)

(DCML欠損症: 4例) (J Exp Med 208 :227-234 ;2011)(Blood 118 :2656-2658 ;2011)

- ・易感染性: 抗酸菌78%、真菌28%、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症78%
- ・B.NK.M.DC欠損を来す。表皮LCと組織Mφは存在。T細胞はCD4/8比低下、Treg細胞欠損
- ・骨髄中のリンパ球系共通前駆細胞の欠損、顆粒球-マクロファージ前駆細胞の減少
- ・合併症: MDS(myelodysplastic syndromes; 骨髄異形成症候群)
/AML(acute myelogenous leukemia; 急性骨髄性白血病) 50%

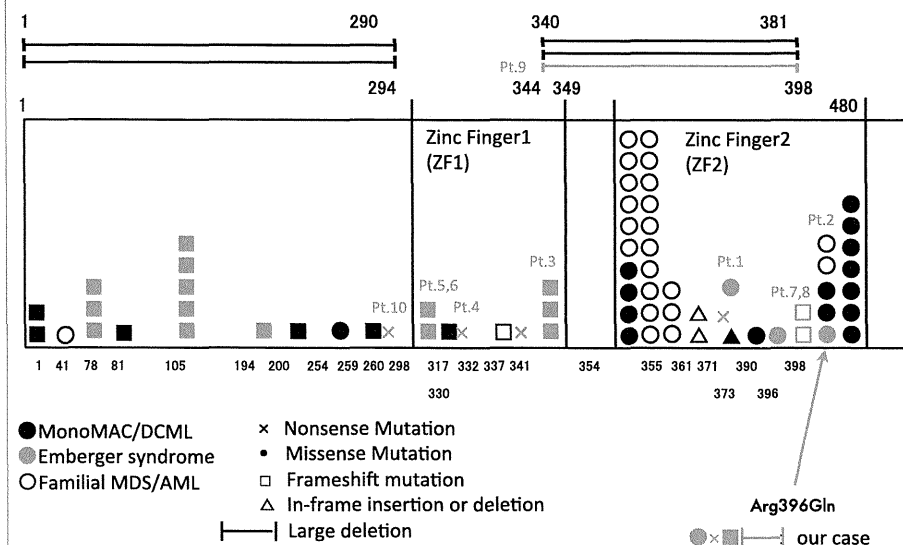
2) 家族性MDS-AML (Nature genetics 43 :1012-1017 ;2011)

- ・4家系の家族性MDS-AML
- ・(MDS-AML発症前の)血球分化異常なし

3) Emberger症候群 (Nature genetics 43 :929-931 ;2011)

- ・難聴、下肢のリンパ浮腫、尋常性疣贅を伴う、家族性汎血球減少症、MDS、AML (J. Genet. Hum. 27: 237-245; 1979)
- ・T細胞はCD4/8比低下。その他、細胞分画異常なし

GATA2異常症患者の遺伝子変異部位



GATA2異常症患者における MonoMAC症候群6名の臨床症状

Pt No	Age	Sex	Phenotype	GATA2 Mutation	Viral Infection	Intracellular Bacteria	Bacterial/ Fungal Infection	MDS/AML	HSCT
7	11	F	Familial MDS	c.1168delA K390fsX	No severe infection	—	—	MDS	Yes
8	40 (No.7Fa)	M	Familial MDS	c.1168delA K390fsX	No severe infection	—	—	MDS	RBMT (32ys)
9	9	F	Familial MDS	c.1018-2A>G S340_N381del	No severe infection	—	—	MDS(RCMD)	URCBT (8ys)
10	43 (No.9Mo)	F	Familial MDS	NA	No severe infection	—	HPS/Cellulitis	MDS	No
11	NA	M	Familial MDS	G260X	No severe infection	—	—	MDS/AML recurrence	URCBT (dead)
12	46 (No.11Mo)	F	Familial MDS	NA	No severe infection	—	Sepsis(46ys)	MDS	No (dead)
13	13	M	MonoMAC sx Emberger sx	c.1068C>T R362X	Wart	—	—	MDS (RCorRCMD)	No
14	38 (No.13Fa)	M	MonoMAC sx Emberger sx	c.1068C>T R362X	No severe infection	—	—	MDS	No

Pt : Patient. HSCT : hematopoietic stem cell transplantation. VZV : varicella zoster virus. ARDS : acute respiratory distress syndrome. DIC : disseminated intravascular coagulation. VAHS : virus-associated hemophagocytic syndrome. HPV : human papillomavirus. MDS : myelodysplastic syndrome. AML : acute myeloid leukemia. RAEB : refractory anemia with excess blasts. RCMD : refractory cytopenia with multilineage dysplasia. RBMT : related bone marrow transplantation. URBMT : unrelated bone marrow transplantation. URCBT : unrelated cord blood transplantation.

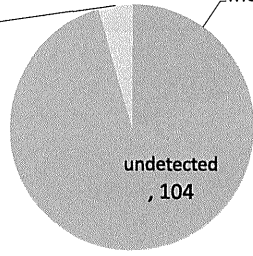
GATA2異常症患者における FamilialMDS/AML6名の臨床症状

Pt No	Age	Sex	Phenotype	GATA2 Mutation	Viral Infection	Intracellular Bacteria	Bacterial/ Fungal Infection	MDS/AML	HSCT
1	8	M	MonoMAC sx	c.1084C>T R310X	Severe VZV infection with ARDS and DIC(4ys)	Sever Salmonella enterocolitis infection(5ys)	—	—	RBMT (9ys)
2	19	F	MonoMAC sx Emberger sx	c.1187G>A R396Q	Severe VZV infection(2ys) Influenzal pneumonia(17ys)	Sever Salmonella enterocolitis infection(8ys)	—	MDS(RCMD) (18ys)	URBMT (19ys)
3	10	M	MonoMAC sx	c.1018_1019insCGC A341fsX	VZV-VAHS(9ys)	—	—	—	URBMT (10ys)
4	36	M	MonoMAC sx	c.988C>T R330X	HPV infection(24ys)	Mycobacterium kansasii(27ys) Mycobacterium intracellulare(31ys)	Nocardia pneumonia(16ys) Cryptococcus meningitis(34ys)	MDS(RAEB II) (34ys) AML(35ys)	URBMT (35ys)
5	28	F	MonoMAC sx	c.893dupT C298fsX	Recurrent HSV infections(13ys) HPV infection(18ys)	Mycobacterium avium(18ys)	Liver abscess(25ys)	MDS(RAEB) (25ys)	URBMT (25ys)
6	31 (No.5bro)	M	MonoMAC sx	c.893dupT C298fsX	No severe infection	Mycobacterium avium(26ys)	—	MDS	No

Pt : Patient. HSCT : hematopoietic stem cell transplantation. VZV : varicella zoster virus. ARDS : acute respiratory distress syndrome. DIC : disseminated intravascular coagulation. VAHS : virus-associated hemophagocytic syndrome. HPV : human papillomavirus. MDS : myelodysplastic syndrome. AML : acute myeloid leukemia. RAEB : refractory anemia with excess blasts. RCMD : refractory cytopenia with multilineage dysplasia. RBMT : related bone marrow transplantation. URBMT : unrelated bone marrow transplantation. URCBT : unrelated cord blood transplantation.

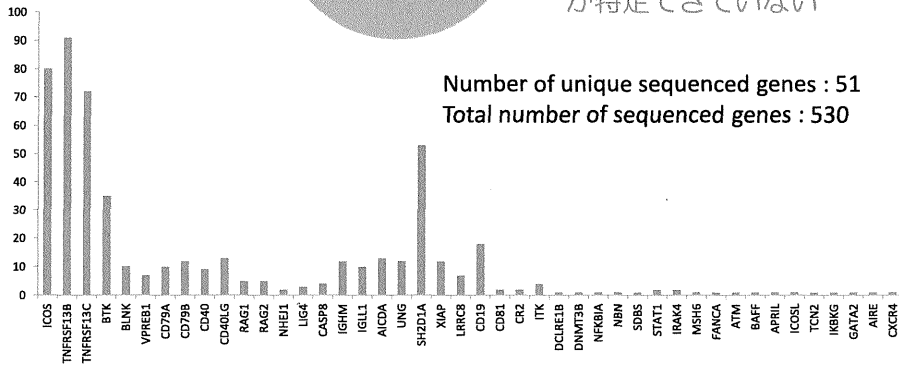
抗体産生不全症 既知遺伝子解析

Good syndrome, 6
 mutation, 23 BTK 19例
 他TACI、CD40LGなど



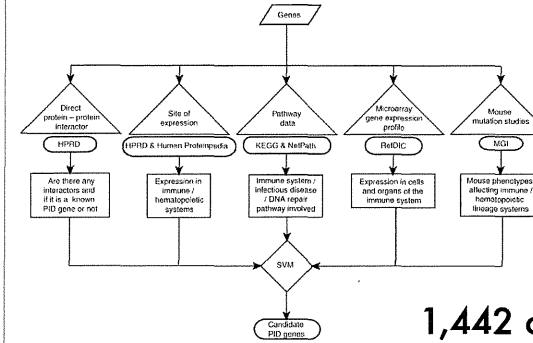
⇒ 全体の78.2%は責任遺伝子が特定できていない

Number of unique sequenced genes : 51
 Total number of sequenced genes : 530



Prediction of Candidate Primary Immunodeficiency Disease Genes Using a Support Vector Machine Learning Approach

SHIVAKUMAR Keerthikumar^{1,2,3}, SAHELY Bhadra⁴, KUMARAN Kandasamy^{1,2,5}, RAJESH Raju^{1,2,3}, Y. L. Ramachandra², CHIRANJIB Bhattacharyya⁴, KOHSUKE Imai⁸, OSAMU Ohara^{6,7}, SUJATHA Mohan^{1,3}, and AKHILESH Pandey^{1,5,*}



1,442 candidate PID genes



Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases

Last updated on November 13, 2013

- home
- query
- browse
- DNA sequencing
- pid candidates
- pid expert
- statistics
- resources

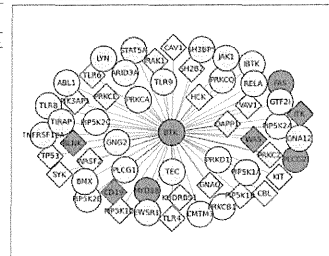
List of candidate PID genes with PID category

Confirmed PID genes (40) are marked with **
 Click on the headers to sort the data

Candidate Gene	Gene locus	Absolute/Confidence Score	PID Category (predicted)
ABCB1	7q21.1	2.82	Congenital defects of Phagocyte number, function or both
ABCB4	7q21.1	0.63	Congenital defects of Phagocyte number, function or both
ACP1	2p25	0.71	Combined T-cell and B-cell Immunodeficiencies
ACVRL1	12q11-q14	3.02	Other Well-defined Immunodeficiency Syndromes
ADAM	11p15.4	1.65	Complement Deficiencies
ADORA2A	22q11.23	1.5	Combined T-cell and B-cell immunodeficiencies
ADORA2B	17p12-p11.2	0.96	Combined T-cell and B-cell immunodeficiencies
AKT1	14q32.32 14q32.32	3.77	
AKT1	14q32.32 14q32.32	3.77	

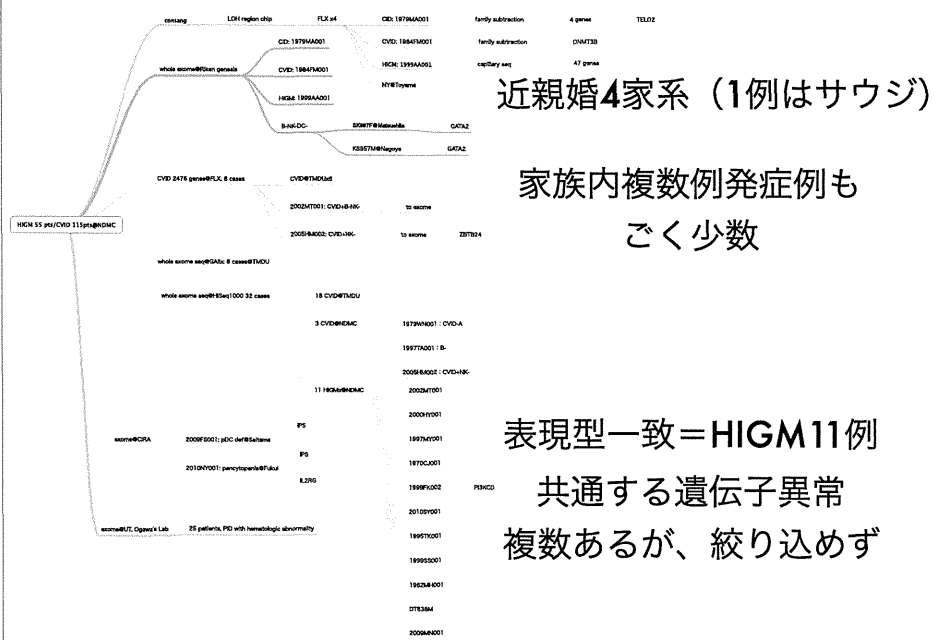
1,442 candidate PID genes

- PID Gene
- Non PID Gene but expressed in Immune cells
- Non PID Gene not expressed in Immune cells
- ◇ Lethality and/or Immune/Hematopoietic phenotype in mice



databases	description	genes
RAPID	PID genes	199
	predicted candidates	1441
MGI	212-36 in PID-115 in RAPID	61
RIKEN	KO mice	21
Netpath	BCR and TCR: 1185-440 in above	745
Memory vs Naive exp. profile	238-36 in RAPID or MGI	187
		2654

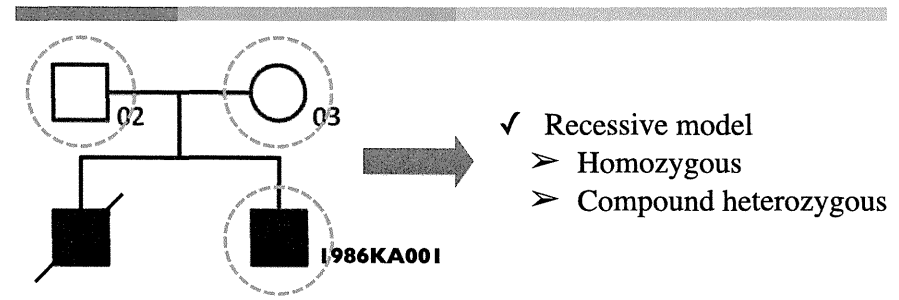
濃縮チップを作成→次世代シーケンサーで
 バーコードシーケンス→安価に多検体処理



近親婚4家系 (1例はサウジ)

家族内複数例発症例も
ごく少数

表現型一致=HIGM11例
共通する遺伝子異常
複数あるが、絞り込めず



- ✓ Recessive model
- Homozygous
- Compound heterozygous

- ✓ Data used for filtering
 - Public database
 - dbSNP138
 - 1000 genomes
 - ESP
(National Heart Lung and Blood Institute grand opportunity Exome Sequencing Project)
 - In-house database
 - 731 Japanese exomes

LRBA — 新規compound hetero変異

Mode of inheritance	Chr	Chr.pos	Gene ID	Genotype			Nucleotide change
				本人	父	母	
Recessive (Compound Heterozygous)	4	151412069	LRBA	G/C	C	G/C	c.6481+1C<G (intron 41)
Recessive (Compound Heterozygous)	4	151837891	LRBA	C/T	C/T	C	c.646-1C<T (intron 4)

- 1) 東京女子医科大学東医療センター 小児科
- 2) 理化学研究所統合生命医科学研究センター基盤技術開発研究グループ
- 3) 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 発生発達病態学分野

星加将吾¹⁾、加藤文代¹⁾、角田達彦²⁾、久保充明²⁾
満生紀子³⁾、今井耕輔³⁾、森尾友宏³⁾、杉原茂孝¹⁾

2006-2013の成果

- 候補遺伝子解析
 - 症状、検査所見、細胞免疫学的解析から既知の原因遺伝子が想定される場合→かずさDNA研究所での、全国の患者の遺伝子解析の中央化を達成
- 探索的遺伝子解析
 - 遺伝学的検討@近親婚家系 (極めて稀)
→マイクロサテライト→SNPチップ→LOH領域のチップ作成→次世代シーケンサーで解析4例→DNMT3B 1例
 - 候補遺伝子の絞り出し@RAPID→2654遺伝子チップ→NGS 8例施行→有意な結果得られず
 - 抗体産生不全症50例のExome解析→既知遺伝子変異を同定 (GATA2 2例, ZBTB24, FANCE, BTK, FANCA, STAT1, IL2RG, LRBA, PI3KCD 4例)

Pier log in

原発性免疫不全症(PID)の
患者さんとご家族のための
コミュニティサイト

Pier

→ 初めての方へ

→ 原発性免疫不全症(PID)とは

pier.kazusa.or.jp/pier/jsp

Pier(ピア)は厚生労働省の助成金により
NPO法人PIDつばさの会が運営しています。



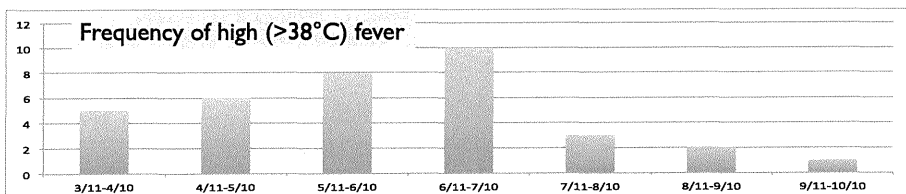
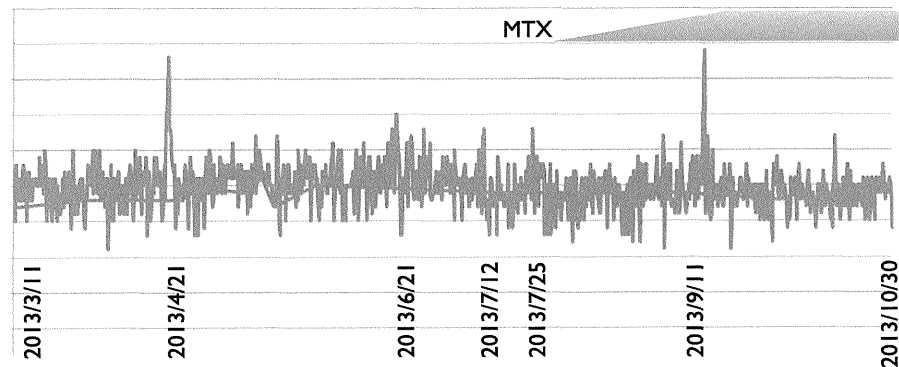
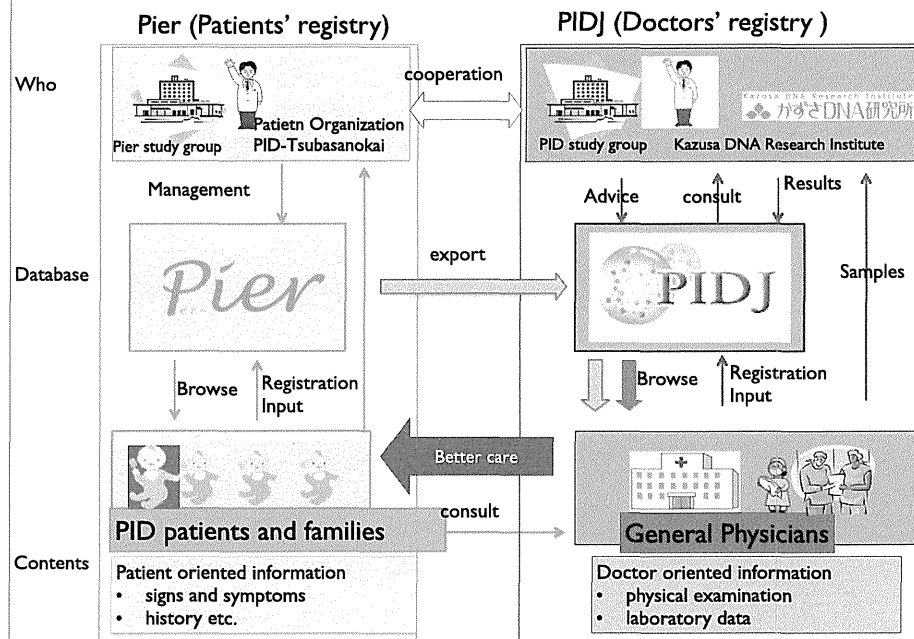
ユーザーID:
パスワード:

ログイン

ログイン情報を保持する

パスワードをお忘れの方

[新規登録はこちら](#)



クリニカルゲノミクスへの期待

- 候補遺伝子探索をもっと簡便に、迅速に
 - マススクリーニングに伴い、安価、迅速な確定診断法が必要になる。
- Exome解析を効率よく行い（家族解析を含む）、日本からの原因遺伝子発見を。
- PIDJ・Pierを生かした臨床情報との結合により、genotype-phenotype correlationを明らかにし、治療法の選択に応用

Acknowledgement

JAPAN

- RCAI
 - Toshitada Takemori
- Kazusa DNA Research Institute
 - N.Mitsuiki, K.Oshima, O.Ohara
- Kyushu University
 - H.Takada, T.Hara
- University of Toyama
 - H.Kanegane, T.Miyawaki
- Hokkaido University
 - M.Yamada, T.Ariga
- Hiroshima University
 - S.Okada, M.Kobayashi
- Tokyo Medical and Dental Univ.
 - Tomohiro Morio
- National Defense Medical College
 - Staffs of the department of obstetrics
 - A.Kudo, K.Gasa, K.Tomita, M.Tanaka, C.Kamae, K.Honma
- and the physicians participated in PIDJ network project

OVERSEAS

- Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands
 - M.C. van Zelm, J.J.M.van Dongen
- Advanced Pediatric Centre Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India
 - D.Suri, A.Rawat, S.Singh
- Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden
 - Q.Pan-Hammarström, L.Hammarström
- University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland
 - J.Reichenbach, R.Seger
- The patients and their families...



**WHEN'S A COMMON COLD,
NOT A COLD?**

When it's PI. Primary Immunodeficiency disease. A defect in the immune system that affects 10 million worldwide. It causes children to have frequent infections that are unusually hard to cure. The only way to know is by testing. Talk to us about PI. For more information visit us on the web or call 1-866-INFO-4-PI.

JEFFREY MODELL FOUNDATION
www.info4pi.org



東京医科歯科大学医学部附属病院からの眺め



原発性免疫不全症患者電子医療記録:Pier登録にみる
自己炎症性疾患の臨床症状についての解析

今井耕輔 1,2)、八木かおり 2)、佐藤弘樹 3)、小原収 4)、
野々山恵章 5)、原寿郎 6)、宮脇利男 2,7)

- 1)東京医科歯科大学小児科(小児・周産期地域医療学講座)
- 2)NPO 法人 PID つばさの会、3)大分大学医学部
- 4)かずさ DNA 研究所 5)防衛医科大学校小児科
- 6)九州大学小児科 7)富山市民病院

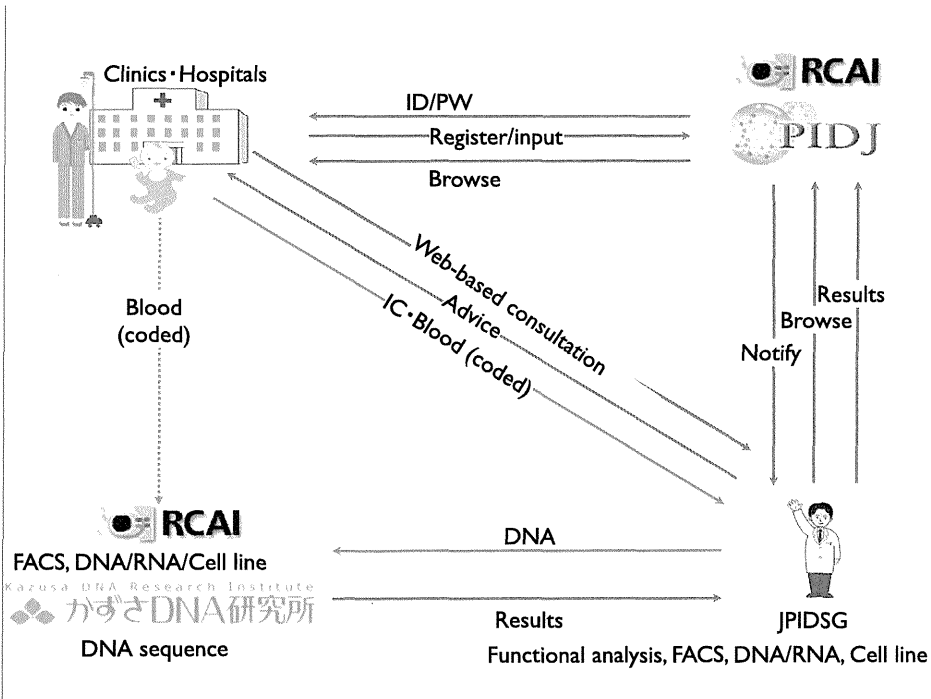


This work is supported by the grants from Ministry of Health, Labour and Welfare

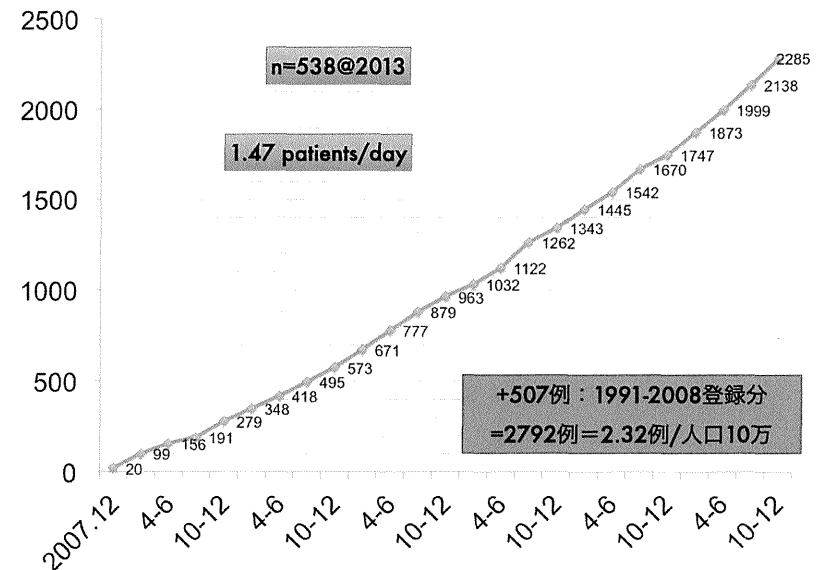
PIDJ

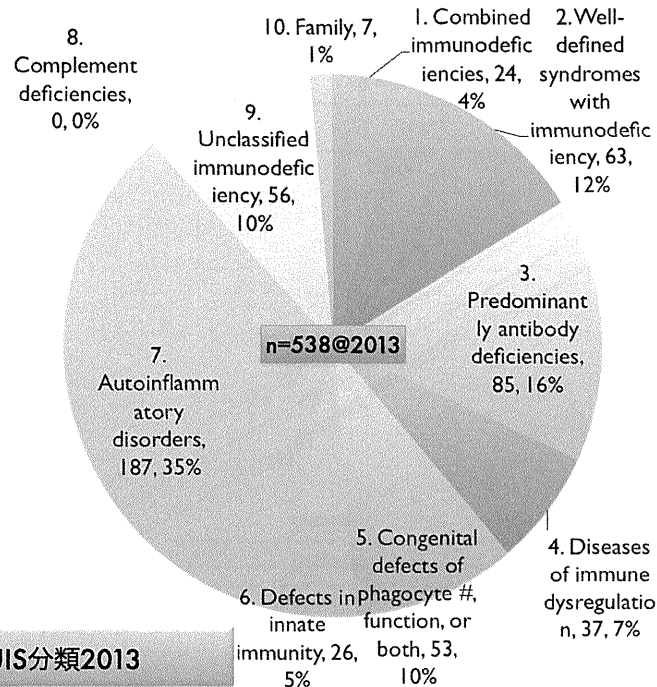


- PIDJ: primary immunodeficiency database in Japan
- 原発性免疫不全症 (PID) 症例の臨床情報を集めたデータベース。
- このデータベースを核にして、日本全国にPIDに関するネットワークを構築。
- 専門医以外の医師がPID患者の診断や治療に困ったときに、情報を得ることができ、専門医 (@厚労省研究班施設) に相談することができる。
- 専門医は、基礎免疫学者 (@理化学研究所免疫アレルギ科学総合研究センター) や遺伝子解析の専門家 (@かずさDNA研究所) と共同研究を行い、病態の解明、原因の究明を行うことができる。



PIDJ @2008-2013

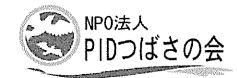




IUIS分類2013

PID患者支援団体「PIDつばさの会」のニーズ

- ・日常生活や治療の記録/管理をしたい
 - ・日々の記録の管理をしたい
 - ・専門医に受診する機会に、詳細な情報を全て伝えるのは難しい
 - ・患者側と医療側で重要と考える情報の認識が異なることもある
 - ・新しい病院に受診する際にも有益
- ・患者同士での情報交換をしたい
 - ・症状や生活の工夫などについて意見交換
 - ・会員の交流の場



患者団体によるPID患者レジストリ -Primary immunodeficiency electronic record (Pier)-



- ・PID患者支援団体「PIDつばさの会」が主体
- ・厚労科研費「原発性免疫不全症候群患者支援団体による患者レジストリの構築を通じた研究支援体制の構築に関する研究」

1. 個人電子医療ノート

- ・病歴、症状、検査データ、治療経過、日常の出来事などを、自ら記録し、管理することが可能
- ・PID専門医を受診する際に印刷して提示することも可能

2. コミュニケーション(情報交換)機能

- ・患者同士の情報交換
 - ・掲示板機能
 - ・プロフィール、個人電子医療ノートの公開(友達登録)も可能
 - ・アンケート調査
- ・医師側との連携
 - ・登録した情報の公開(範囲を選択可)
 - ・一般医、専門医、基礎研究者らによる患者レジストリ(PIDデータベース)との連携

原発性免疫不全症患者 電子医療日記：Pier

Primary Immunodeficiency Electronic Record

原発性免疫不全症(PID)の患者さんとご家族のためのコミュニティサイト

ユーザーID:

パスワード:

ログイン情報を保持する

医師や専門医にも自分の情報を提供し、治療に活用される

医師や専門医とつながる

Google



<http://pier.kazusa.or.jp/pier/jsp>

Pier(ピア)は厚生労働省の助成金によりNPO法人PIDつばさの会が運営しています。



ログアウト

●初めての方へ ●原発性免疫不全症(PID)とは
●掲示板 ●HOME ●お問い合わせ

からだの記録

●症状を記録

2014-01-22	2014-01-22	2014-01-22
22:30:00.0	22:28:51.0	22:27:37.0
お風呂に入ると顔が赤くなる	お風呂に入ると顔が赤くなる	口舌の乾燥と痛み

●体温と血圧を記録

体温	血圧(高)	血圧(低)

●メモ・最近録<日記としてもご利用ください>

★今日の体験★

肩こりは残っているが、肩と首の付け根の痛みはなくなった。肩からたまに痺が出る時がある。また、夕方から口の中の右の上の方が腫れて腫れているような感じがする。また、たまに鼻の穴の右の鼻の付け根から3センチくらいの場所が腫れ、鼻頭に心当たりなし。次から次へと出る。

二葉ページを表示 印刷する

ログアウト

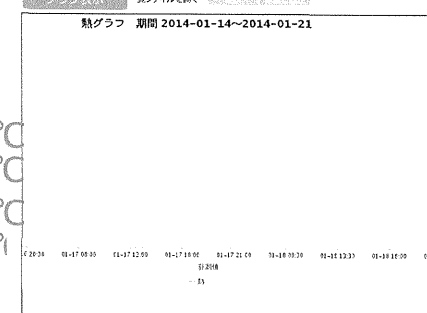
●初めての方へ ●原発性免疫不全症(PID)とは
●掲示板 ●HOME ●お問い合わせ

からだの履歴グラフ

グラフ種別、表示期間を選択してボタンをクリックしてください。
(表示期間は1日～30日程度です)
「グラフ表示」は体温または血圧の履歴のグラフを下に表示します。
「症状」は表示期間に該当する症状をCSV形式でダウンロードします。
「体温と血圧」は表示期間に該当する体温と血圧をCSV形式でダウンロードします。

グラフ種別: 体温 血圧 表示期間: 2014-01-14 ~ 2014-01-21

グラフ表示 一覧ファイルを開く



Pier(ピア)は厚生労働省の助成金により
NPO法人PIDつばさの会が運営しています。

NPO法人 PIDつばさの会 厚生労働省

ログアウト

●前回のLOGINは、2014-01-20 09:12:00 でした。
●LOGINしているのは、今井 誠 さんです。
●初めての方へ ●原発性免疫不全症(PID)とは
●掲示板 ●パスワード変更 ●HOME ●お問い合わせ

掲示板 ピアールーム

●新しいトピックを作成

お名前:

カテゴリ:

タイトル:

コメント:

送信ボタン

最新トピック一覧

はじめまして

おはようございます。お久しぶりです。お元気ですか？

今までおなじような病気にかかって心配していましたが、最近少し落ち着いてきていますのでまずお話しさせていただきます。

私たちの体験がどなたかのお役に立ち、何か困ったところで相談させてもらえたらいいなと思っています。よろしくお願いします(^^)

はじめまして

おはようございます。お久しぶりです。お元気ですか？

それまでは、病院でも原因不明(少し血圧が落ちて居るのでは?)と言われて、また周囲からは起病前などはと聞かれないうちに日々を数年経過しました。

この度、病名がはっきりしましたが、病院に対する不満の理由、そして病院そのものに対する自分の認識不足もあり、ピアを通じてみなさんと色々なお話が出来ればいいな~と思い、登録させて頂きました。どうぞ宜しくお願いします。

Pier

原発性免疫不全症(PID)の患者さんとご家族のためのコミュニティサイト

ユーザーID:

パスワード:

ログイン

ログイン情報を保持する

原発性免疫不全症(PID)とは

Pier(ピア)は厚生労働省の助成金により
NPO法人PIDつばさの会が運営しています。

NPO法人 PIDつばさの会 厚生労働省

Pier

原発性免疫不全症(PID)の患者さんとご家族のためのコミュニティサイト

からだの記録

掲示板

Pier(ピア)は厚生労働省の助成金により
NPO法人PIDつばさの会が運営しています。

NPO法人 PIDつばさの会 厚生労働省