

- M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3206-3209.
- 2) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S. ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):431-438.
 - 3) Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M, Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Sauntharajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, Ogawa S, Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet*. 2013 Aug;45(8):942-946.
 - 4) 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*. 2013 May;60(5):885-886.
 - 5) 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*. 2013 Jul;139(3):309-317.
 - 6) 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*. 2013 Aug;45(8):937-941.
 - 7) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):862-863.
 - 8) Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanazaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1293-1299.
 - 9) 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*. 2013 May;60(5):836-841.

2. 学会発表

- 1) Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure. Aug.16, 2013. Tianjin, China.
- 2) Kojima S. Clonal Evolution from Aplastic Anemia to Myelodysplastic Syndrome with Monosomy7. 7th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome. Nov. 3-6, 2013. Toronto, Canada.
- 3) 小島勢二. 先天性血液疾患の病態研究に関する最近の進歩. 第 116 回日本小児科学会学術集会. 2013 年 4 月 19 日. 広島.
- 4) 坂口 大俊、西尾 信博、川島 希、王 希楠、成田 敦、土居崎 小夜子、村松 秀城、濱 麻人、中西 康詞、高橋 義行、土田 昌宏、小林 良二、伊藤 悦朗、矢部 普正、大賀 正一、小原 明、長谷川 大輔、真部 淳、伊藤 雅文、小島 勢二. Telomere length as a predictor for the immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 12 日. 札幌.
- 5) 王 希楠、村松 秀城、坂口 大俊、徐 銀燕、川島 希、成田 敦、土井崎 小夜子、Olfat Ismael、中西 康詞、濱 麻人、高橋 義行、小島 勢二. GATA2 shows association with familial MDS, but not AA and JMML in Japanese children. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 12 日. 札幌.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

マイコバクテリア易感染症 (MSMD) を呈する機能喪失型 STAT1 異常症

研究分担者 小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授)

研究協力者 津村弥来、溝口洋子、平田修、岡田賢

研究要旨

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) は BCG や非結核性抗酸菌など弱毒抗酸菌に易感染性を呈することを特徴とする。IFN- γ レセプター (IFN- γ R) 1 欠損症、IFN- γ R2 欠損症、IL-12 欠損症、IL-12R 欠損症、STAT1 欠損症、NEMO 異常症など種々の病因が包含されている。STAT1 は type I IFN (IFN- α / β) と type II IFN (IFN- γ) の両方のシグナル伝達に重要な転写因子であり、機能喪失型変異によって細胞内寄生菌に対して易感染性を示すことが知られている。我々は本邦において 3 家系 8 例の常染色体優性遺伝型のヘテロ接合性変異例を同定した。変異部位は SH2 domain が 1 例 (K673R)、母と男児家系は tale segment domain (Y701C)、祖母、父、患児を含む 4 症例は coiled coil domain (G250E) でいずれも新規変異であった。いずれの症例においても臨床的には多発性骨髄炎を呈し、病理所見は非乾酪性肉芽腫であった。抗酸菌培養で陽性を示したのは 1 家系のみであった。すべての家系で末梢血単球のインターフェロン刺激によるリン酸化低下を認めた。STAT1 null osteosarcoma cell への STAT1 変異遺伝子の強制発現実験を行い、遺伝子変異を有する STAT1 のシグナル伝達を検討した。すべての変異で IFN- γ 刺激に対し、STAT1 リン酸化低下、核内移行の軽度低下、DNA 結合能障害、dominant negative の転写活性異常が認められた。常染色体優性型の STAT1 異常症の報告は世界で 10 家系足らずであるが、この数年の遺伝子検査の進歩から本邦でも 3 家系を同定した。BCG 接種に対する過剰反応や多発性骨髄炎を呈する症例においては、STAT1 異常を含めた MSMD の診断が不可欠である。

A. 研究の目的

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) は BCG や非結核性抗酸菌など弱毒抗酸菌に易感染性を呈することを特徴とする原発性免疫不全症である。 γ レセプター (IFN- γ R) 1 欠損症、IFN- γ R2 欠損症、IL-12 欠損症、IL-12R 欠損症、

STAT1 欠損症、NEMO 異常症など種々の病因が包含されている。STAT1 は type I IFN (IFN- α / β) と type II IFN (IFN- γ) の両方のシグナル伝達に重要な転写因子であり、機能喪失型変異によって細胞内寄生菌に対して易感染性を示すことが知られている。常染色体性優性遺伝を呈するヘテロ接

合性変異の報告例は 10 例あまりである。我々は本邦第一例を診断後、3 家系の常染色体優性遺伝型の STAT1 ヘテロ接合性変異例を同定したので、機能解析を含めて報告する。

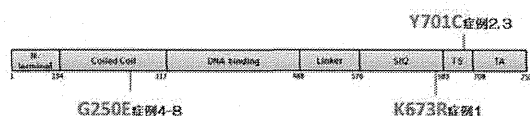
B. 研究方法

【症例 1】9 歳男児。6 歳時に左肘部の腫脹から骨髓炎を診断。生検にて非乾酪性肉芽腫症を認めた。STAT1 の SH2 ドメインの変異 (K673R) を同定。

【症例 2、3】3 歳男児。背部痛と炎症所見の持続から多発性の骨病変を認めた。生検で非乾酪性肉芽腫を認めた。STAT1 の TS セグメントのリン酸化部位の変異 (Y701C) を同定した。患児の母親も 18 歳時に骨髓炎を指摘され、抗菌薬治療を受けていた。骨病変の精査から、頸椎、腰椎の変形と圧迫骨折を認めた。児と同じ変異を同定した。

【症例 4-8】2 歳男児。跛行を主訴として、左踵骨の骨破壊を認めた。生検にて非乾酪性肉芽腫と BCG 菌を同定した。STAT1 の Coiled coil ドメインに変異 (G250E) を同定した。父親が皮膚結核の既往と多発性骨髓炎あり、児と同じ変異を同定。父方祖母も 13 歳時に皮膚結核 (BCG 菌)。腰椎の変形を認め、同じ変異を同定。患児の従兄弟、叔父も骨髓炎既往と同じ変異が同定された。すべて優性遺伝形式と考えられた。

図 3 家系の STAT1 変異部位



(倫理面への配慮)

本研究は、広島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会での承認を得た。

C. D. 研究結果と考察

3 家系で STAT1 の変異部位が異なっていたため、STAT1 のリン酸化、核内移行、DNA 結合能ならびに転写活性を検討した。すべての症例において、IFN γ 刺激によるリン酸化はわずかに残存、核内移行は軽度障害、DNA 結合はほぼ消失、転写活性は Dominant-negative 効果で減少していた。変異部位による大きな差は認められなかった。一方、IFN- α による刺激では、転写活性に影響はなかった。これらの結果は患者の臨床症状が主として細胞内寄生菌に対する易感染性であり、ウイルス感染には易感染を示していないことと一致していた。興味ある臨床症状はすべての症例が骨病変 (慢性骨髓炎) を呈していることである。MSMD の原因である IL-12 欠損症、IL-12R 欠損症、NEMO 異常症で、骨髓炎を合併する頻度は極めて少ないのに対し、IFN- γ レセプター (IFN- γ R) 1 欠損症、IFN- γ R2 欠損症、STAT1 異常症での骨髓炎の合併は高率である。本邦症例の臨床的検討においても STAT1 異常はほぼ全例で骨髓炎を呈していることから、IFN γ -STAT1 シグナル伝達経路が骨髓炎発症に多大に関与していることが推測される。破骨細胞の活性化にこのシグナル伝達経路が重要であることは骨病変との関係を裏付けるものかもしれない。今後、葉克細胞の増殖と機能を検討する予定である。また STAT1 では機能獲得型変異で慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) を発症することが明

らかとされている。MSMDとCMCDで、変異部位の偏りはあるものの、どのドメインでも機能喪失型と機能獲得型変異が存在している。STAT1の機能と変異、表現型の違いを明らかにする必要があると思われる。

E. 結論

本邦でSTAT1異常症3家系8症例を同定した。STAT1変異部位は3家系で異なっていたが、機能解析の結果はほぼ同様であった。臨床的にはすべての症例で慢性骨髓炎を合併していた。稀少な食細胞異常症を明らかとすることが出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant V, Kong X, Crypwy S, Dupuis S, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M: Simple diagnosis of *STAT1* gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Leukocyte Biology*, 2013 (in press).
- 2) Kobayashi Y, Matsui H, Kanai A, Tsumura M, Okada S, Miki M, Nakamura K, Kunishima S, Inaba T, Kobayashi M: Identification of the integrin $\beta 3$ L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis. *British Journal of Haematology* 160: 521-9, 2013.
- 3) Hiramoto T, Ebihara Y, Mizoguchi Y, Nakamura K, Yamaguchi K, Ueno K, Mochizuki S, Yamamoto S, Nagasaki M, Furukawa Y, Tani K, Nakauchi

H, Kobayashi M, Tsuji K: Wnt3a stimulates maturation of impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia-derived pluri-potent stem cells with heterozygous *ELANE* mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 3023-8, 2013.

- 4) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miki M, Kawaguchi H, Nakamura K, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Takihara Y, Kobayashi M: Heterozygosity for the Y701C *STAT1* mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis. *Haematologica* 98:1641-9, 2013.
- 5) Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tsumura M, Kobayashi M, 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. *Journal of Experimental Medicine* 210: 2739-53, 2013.
- 6) 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, Kobayashi M, 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.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132: 400-11, 2013.

- 7) 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, Kobayashi M, 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.
- 8) Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito M, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T: Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. Haematologica, Epub ahead of print Aug 23, 2013.

2. 学会発表

- 1) Kobayashi M, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Nakamura K: Genetic characteristic of patients with severe congenital neutropenia in Japan. 27th International Congress of Pediatrics, August 24-29, Melbourne, Australia

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

全エクソーム解析によって解明した Hoyeraal-Hreidarsson 症候群の責任遺伝子: *RTEL1*

研究分担者 原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授)

研究要旨

先天性角化不全症は、これまでテロメア関連遺伝子変異により発症すると報告されている。原因不明であった Hoyeraal-Hreidarsson 症候群の児について、その原因を解明するためエクソーム解析を行ったところ、*RTEL1* 遺伝子の compound heterozygous mutation を確認した。*RTEL1* はテロメアの維持・複製、および DNA 二本鎖切断修復に関与しており、2013 年に先天性角化不全症の新規原因遺伝子として新たに報告された。本症例は本邦初の *RTEL1* 変異による Hoyeraal-Hreidarsson 症候群と考えられた。

A. 研究の目的

Hoyeraal-Hreidarsson 症候群(HHS)は先天性骨髄不全症候群の1つであり、先天性角化不全症(dyskeratosis congenita; DC)の最重症型である。乳児期早期に骨髄不全症を発症し、小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常を呈する。これまでテロメア関連遺伝子の変異により発症すると報告されているが、まだ半数例では既知の遺伝子異常を認めず、未知の原因遺伝子が存在すると考えられる。我々は、既知のテロメア関連遺伝子に異常を認めないHHS男児例とその両親を対象とし、全 exon 解析(whole exome sequence)を行い、原因遺伝子探索を行った。

B. 研究方法

[症例] 在胎36週0日、体重1455gで出生した男児。体重増加不良と発達遅滞があり、頭部MRIで小脳低形成を認めた。1歳時に *Escherichia coli* による敗血症罹患後

より汎血球減少と低ガンマグロブリン血症が進行した。末梢血でB細胞・NK細胞数は著減していた。骨髄は低形成で、Flow-FISH法によりテロメア長の短縮を認め、先天性角化不全症の最重症型であるHoyeraal-Hreidarsson 症候群と診断した。造血不全が進行し発熱が持続し緊急的に臍帯血移植を施行したが救命できなかった。

[遺伝子解析]

ご両親に遺伝子解析について説明を行い、同意を得て患者末梢血よりDNAを抽出し、既知の原因遺伝子(*TERC*, *TERT*, *DKC1*, *NHP2*, *NOPI0*, *TINF2*, *TCAB1*)および *APOLLO/IKAROS* 遺伝子に対し、サングー法による遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学病院倫理委員会により承認(承認番号:488-00)されており、患者およびご両親に対する研究解析に関し、書

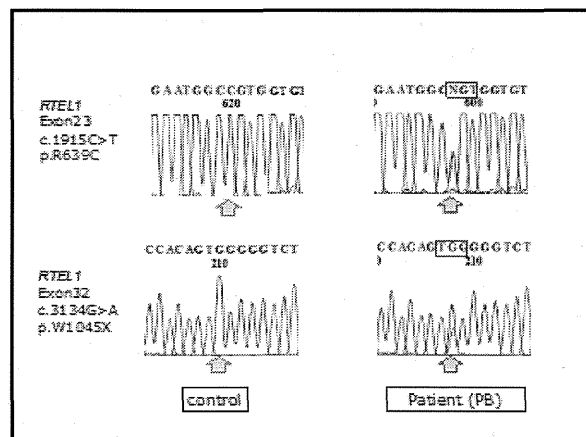
面により両親に説明し、同意を得た。匿名化を行い個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

サンガー法で解析した遺伝子 (*TERC*, *TERT*, *DKC1*, *NHP2*, *NOPI0*, *TINF2*, *TCAB1*, *APOLLO*, *IKAROS*) に変異を認めなかった。

Whole exome sequence では、in house SNP (正常検体でみられる SNV)、dbSNP131 で報告されている SNP、アミノ酸置換を伴わない synonymous な SNV、Mismatch 率 (SNV を call する read の割合) が 25% 以下 (in/del では 10%) で信頼度が低い SNV を除外し、患者検体で 354 の SNV/SNP または in/del を同定した。これらのうち、常染色体劣性遺伝形式をとり、テロメア関連遺伝子であるものは唯一 *RTEL1* (Regulator of telomere elongation helicase 1) 遺伝子であり、複合ヘテロ遺伝子変異 (c.1915C>T: p.Arg639Cys, c.3134G>A: p.Trp1045X) を認めた。サンガー法により確認し(図 1)、患児の両親は保因者であった。

図 1. 本症例で同定した *RTEL1* 遺伝子変異



c.1915C>T: p.Arg639Cys 変異に関して、SIFT(<http://sift.jcvi.org/>) および

Poly-phen-2

(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)

による変異予想解析では、いずれも Damaging であり、同部位は種を越えて保存されている部位であった。

D. 考察

RTEL1 はテロメアの維持・複製、および DNA 二本鎖切断修復に関与しており¹、2013 年に先天性角化不全症の新規原因遺伝子として報告された²⁻⁴ Le Guen T. et al, Hum Mol Genet.2013)。過去の報告ではほとんどが本症例と同様の常染色体劣性遺伝形式の HHS で表現型も類似していた(表 1)。一方で hetero 接合性変異の軽症 DC 例も報告されており、今後の症例蓄積が望まれる。

表 1. 既報告と本症例との比較

	本症例	既報告
性別	男	男:女=11:8
血族婚	-	1/12
IUGR	+	13/19
成長障害	+	13/19
小頭症	+	15/19
小脳低形成	+	16/19
発達遅滞	+	12/16
骨髄不全	+	19/19
免疫不全	+	13/18
口腔・消化器所見	+	7/19
皮膚所見	-	7/18
予後	死亡	死亡/生存=9/10

E. 結論

全エクソーム解析によって、国内で最初となる *RTEL1* 遺伝子変異による Hoyerhaal-Hreidarsson 症候群患者を同定した。

参考文献

1. Vannier JB, Pavicic-Kaltenbrunner V, Petalcorin MI, Ding H, Boulton SJ. RTEL1 dismantles T loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity. *Cell*. 149: 795-806, 2012
2. Ballew BJ, et al. Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet*. 132: 473-80, 2013
3. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet*. 92: 448-53, 2013
4. Le Guen T, et al. Human RTEL1 deficiency causes Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with short telomeres and genome instability. *Hum Mol Genet*. 22: 3239-49, 2013

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T: 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
- 2) Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, 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
- 3) Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome

in Japan. *Mod Rheumatol*. 23: 425-9, 2013

- 4) Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, Hara T, Ohara O, 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(1): 41, 2013

2. 学会発表

- 1) Hara T, Ishimura M, Tahada H: Autoimmune diseases in patients with primary immunodeficiency diseases. The 2nd International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Apr 4-6, 2013, Budapest, Hungary
- 2) Hara T: Innate immunity and infection in the newborn. The 9th Congress of Asian Society for Pediatric Research, May 9-12, 2013, Kuching, Sarawak, Malaysia
- 3) Yamamura K, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Ohga S, Hara T: Early progression of atherosclerosis in children with cryopyrin-associated periodic syndrome. May 9-12, 2013, Sarawak, Malaysia
- 4) Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Morio T, Ohga S, Hara T: A Japanese female case of Wiskott-Aldrich syndrome with skewed X-chromosome inactivation. The 4th JSH International Symposium, May 24-25, 2013, Ehime, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

血液免疫系細胞分化障害による疾患の 診断と治療に関する調査研究

研究分担者 山口 博樹 (日本医科大学 血液内科 講師)

研究要旨

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita: DKC)の約 40%の症例は原因遺伝子変異が同定されていない。我々は次世代シーケンサーを用いてDKCや不全型DKCにおける新規の原因遺伝子変異の探索を行った。現在既知の遺伝子変異を認めない Hoyeraal-Hreidarsson syndrome 1 症例、DKC4 症例、不全型 DKC13 症例に対して検討を行った。DNA ヘリカーゼ遺伝子群では *RTEL1* 変異などが、テロメラーゼ複合体遺伝子群では *TEPI* 変異が、Shelterin 複合体遺伝子群では *ACD(TPPI)* 変異が新規の原因遺伝子変異の候補として発見された。今後これらの遺伝子変異の機能解析を行う予定である。

A. 研究の目的

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita: DKC)は網状色素沈着、爪の萎縮、舌の粘膜白斑症などといった特徴的身体的所見を伴う先天性の骨髄不全症(Bone marrow failure: BMF)である。10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的的身体所見が付随し BMF を発症する。また約 8%の症例に皮膚、上咽頭、消化管の扁平上皮癌や腺癌などの悪性腫瘍や、急性白血病などの造血器腫瘍の発生が認められる。遺伝型式は X 連鎖劣性遺伝が 35%、常染色体優性遺伝が 5%、常染色体劣勢遺伝が数%に認められるが、残りの約 60%近くが型式不明である。DKC の約 60%の症例において原因遺伝子が同定され、テロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、

DKC1、*telomerase RNA component (TERC)*、*telomerase reverse transcriptase (TERT)*などや、Shelterin 複合体を構成する蛋白である *TRF-interacting nuclear protein (TINF2)*に変異が認められている。

テロメラーゼ複合体は細胞分裂によるテロメアの短縮化に対しテロメアの複製、安定の役割をもち、Shelterin 複合体はテロメアの先端部位の特異的な構造形成や保護などを行っている。DKC はこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖能に障害が起き上記の症候が形成されると考えられている。

これまでに我々は DKC の原因遺伝子である上述のテロメア制御遺伝子の変異が、一部の再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)や骨髄異形成症候群(myelodysplastic

syndrome: MDS)に認められ、特徴的所見を伴わず緩徐に発症する不全型 DKC の存在が明らかにした (Lancet 2003;362:1628, Blood 2003;102:916, N Engl J Med. 2005 352: 1413)。不全型 DKC は臨床的に AA や MDS と診断され、効果が得られない免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy: IST)が行われることがある。以上より BMF の臨床診断において不全型 DKC を鑑別することは重要である。

現在のところ DKC や不全型 DKC の診断基準は定まっておらず、臨床的には上述の特徴的所見を伴う BMF、テロメア長の短縮、テロメア関連遺伝子の変異の同定によって診断を下している。しかしテロメア関連遺伝子の変異の同定に関しては原因遺伝子だけでも 7 種類存在し、その変異も一塩基変異から大欠失変異や片アレル欠失まで多彩で従来のサンガー法による変異のスクリーニングは効率的ではない。また約 40%の症例は原因遺伝子が同定されていないことも問題である。

近年次世代高速シーケンサーが登場し、これまでのサンガー法による直接塩基決定法よりより早く効率的に塩基配列の決定が可能となった。本研究は原因遺伝子が同定されていない症例に関して、次世代シーケンサーを用いて全 exon シーケンスを行い、新規原因遺伝子変異を同定することを目標としている。

B. 研究方法

研究対象は、原因遺伝子が同定されていない特徴的所見を伴う Hoyeraal-Hreidarsson syndrome(HHS)症例、

DKC 症例、もしくはテロメア長の短縮が認められた不全型 DKC 症例。目標症例数は 20 症例。

これらの症例に対して *DKC1*、*TERC*、*TERT*、*NOPI0*、*NHP2*、*TINF2*、*TCAB1* といった既知の遺伝子変異のスクリーニングを日本医科大学生命科学センターの ABI Ion PGM™ シークエンサーもしくは、従来の direct sequence 法にて遺伝子解析を行う。

新規遺伝子変異の探索は、上記のスクリーニングにおいて変異が同定出来なかった症例に対して、東京大学医学部附属病院・がんセンターの次世代シーケンサー Illumina 社 GAI, GAIx, HiSeq2000 を用いて全 exon シーケンスを行う(2013 年 7 月より京都大学腫瘍生物学講座)。新規遺伝子が同定された場合は、そのバリデーションや機能解析を日本医科大学生命科学センターにて行う。

(倫理面への配慮)

本研究は当施設遺伝子倫理審査委員会において承認が得られており以下の配慮を予定している。生命倫理上の配慮に関しては、患者、及び健康ボランティアの人権、利益の保護について文書にて十分説明をしたらうえで同意を得る。また研究への協力に同意した後であってもその同意を取り消すことができること、更に本研究への同意が得られない場合においても今後の治療などにはなんら不利益を被らないことを説明する。個人情報漏洩に対する取り組みとして研究組織とは別に個人情報管理者をおき連結可能匿名化をはかったうえで解析をおこなう。同意が撤回された場合は、検体、診療情報、遺伝情報はすべて匿名化

されたまま焼却により破棄する。得られた結果は学会や論文として発表するが個人情報が出ることはない。遺伝子結果の開示を研究対象者が要求する場合は、倫理的問題を考慮し遺伝子カウンセリングを施行し、結果の告知は臨床遺伝専門医(遺伝カウンセラー)により行う。

C. 研究結果

次世代高速シーケンサーを用いた新規遺伝子変異の探索

既知の遺伝子変異がサンガー法や次世代高速シーケンサーにて同定されなかった症例に関して現在新規の遺伝子変異の探索を行っている。現時点では表 1 に示す新規遺伝子変異の候補が抽出されている。

1. DNA ヘリカーゼ遺伝子群の変異

DNA ヘリカーゼ遺伝子である *WRN* 変異を 1 症例に、*RECQL4* 変異を 3 症例に、*PIF1* 変異を 2 症例に、*BLM* 変異を 2 症例に、*RTEL1* 変異を 3 症例に認めた。*RTEL1* 変異の 2 症例(症例 14、15)は、母に *RTEL1* 102+1G>A のヘテロ変異が認められ、症例においては 102+1G>A と F709L の両アレルに変異があると考えた。その他の変異はすべてヘテロ変異であった。しかし症例 6 に関してはヘテロの *BLM* 変異と *PIF1* 変異を、症例 11 に関してはヘテロの *WRN* 変異と *RECQL4* 変異を認めている。

2. テロメラーゼ複合体遺伝子群の変異

テロメラーゼ複合体遺伝子群のひとつである *TEP1* 変異を 2 症例に認めた。1 症例は nonsense mutation で 1 症例は frameshift mutation であった。

3. Shelterin 複合体遺伝子群の変異

Shelterin 複合体遺伝子群のひとつである *ACD(TPPI1)* に変異を認めた。変異部位は Shelterin 複合体を形成し DKC の原因遺伝子変異である *TINF2* との結合ドメインであった。

4. その他

毛細血管拡張性運動失調症の原因遺伝子で DNA 損傷修復反応の重要な機能を有する *ATM* のヘテロ変異を 1 症例に、顔面の奇形、免疫不全、網状皮斑、低身長を症候とする *FILS syndrome* の原因遺伝子として同定された DNA ポリメラーゼの機能をもつ *POLE* のヘテロ変異を 1 症例に認めた。

表 1 次世代高速シーケンサーによって抽出された新規遺伝子変異候補

Clinical Daiganosis	Mutation 1	Mutation 2	Mutation 3
1 HHS	<i>PIF1</i> P109S		
2 DKC			
3 DKC	<i>ACD</i> F461L	<i>RECQL4</i> G1105R	
4 DKC			
5 DKC			
6 cryptic DKC	<i>BLM</i> G1129R	<i>PIF1</i> P109S	<i>ATM</i> V1260M
7 cryptic DKC	<i>BLM</i> L716F		
8 cryptic DKC			
9 cryptic DKC	<i>TEP1</i> W1079fs		
10 cryptic DKC			
11 cryptic DKC	<i>WRN</i> 3139-1G>C	<i>RECQL4</i> T465M	
12 cryptic DKC		<i>RECQL4</i> A72V	
13 cryptic DKC	<i>TEP1</i> R1237X		
14 cryptic DKC	<i>RTEL1</i> 102+1G>A	<i>RTEL1</i> F709L	
15 cryptic DKC	<i>RTEL1</i> 102+1G>A	<i>RTEL1</i> F709L	
16 cryptic DKC	<i>POLE</i> R266X		
17 cryptic DKC			
18 cryptic DKC	<i>RTEL1</i> V643G		

D. 考察

次世代高速シーケンサーによる新規遺伝子変異探索は、DNA ヘリカーゼ遺伝子群、テロメラーゼ複合体遺伝子群、Shelterin 複合体遺伝子群に新規の遺伝子変異の候補が発見された。

その中でも DNA ヘリカーゼ遺伝子群の *RTEL1* 変異は、我々と同様に次世代シーケンサーを用いた新規遺伝子変異探索によって2013年にいくつかのグループからDKCの重症型であるHHSの原因遺伝子として報告がなされたばかりである。これらの報告では *RTEL1* 変異は常染色体劣性遺伝形式のHHS症候群の原因遺伝子と考えられている。今回の我々が発見した2症例(症例14、15)に関しては102+1G>AとF709Lの両アレルに変異があり原因遺伝子の可能性が高い。しかしこれまでの *RTEL1* 変異を認めた症例の大多数はDKCの重症型であるHHSであるのに対して、今回我々が発見した症例14、15はともに不全型DKCの臨床像を示している。現時点では明らかになっていないが、*RTEL1*の変異部位による機能差が臨床像の違いに関与をしている可能性があり今後の機能解析の結果が待たれるところである。

また9/18症例(50%)にDNAヘリカーゼ遺伝子群の変異が認められ、症例6や11に関しては異なるDNAヘリカーゼ遺伝子群のヘテロ変異を2つ認めている。これらがDKCの病態にどのように関与をしているのかは明らかではないが、大変興味深い結果であると考えられる。

新規の原因遺伝子として有望と考えられるテロメラーゼ複合体遺伝子群の *TEPI* 変異、Shelterin複合体遺伝子群の *ACD(TPPI)* 変異が発見された。今後機能解析を行い原因遺伝子変異として確定をする予定である。

E. 結論

現在既知の遺伝子変異を認めないHHS、DKC、や不全型DKCに対して次世代高速シーケンサーを用いて新規遺伝子変異探索を行い、DNAヘリカーゼ遺伝子群、テロメラーゼ複合体遺伝子群、Shelterin複合体遺伝子群に新規の遺伝子変異の候補を発見した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara N, Sato S, Saito J, Ishida T, Yamaguchi H, Munakata M. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with *TINF2* gene mutation. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1757-1759.
- 2) 山口博樹. テロメア病. 血液フロンティア. 2013; 23(6): 816-820.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Muramatsu H, Chiba K, Tanaka H, Miyazaki K, Sakai M, Ohtake M, Kobayashi R, Iguchi A, Niimi G, Otsu M, Takahashi Y, Miyano S, Saito H, Kojima S, Ogawa S.	ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia.	Am J Hum Genet	3(7)	431-438	2013
Noris P, Favier R, Alessi MC, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, Giordano P, Niederhoffer K, Bussel JB, Podda M, Vianelli N, Kersseboom R, Pecci A, Gnam C, Marconi C, Auvrignon A, Cohen W, Yu JC, Iguchi A, Imahiyerobo AM, Boehlen F, Ghalloussi D, De Rocco D, Magini P, Civaschi E, Biino G, Seri M, Savoia A, Balduini CL.	ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies.	Blood	122(11)	1987-1989	2013
Takagi M, Piao J, Kawaguchi H, Imai C, Ogawa A, Watanabe A, Akiyama K, Kobayashi C, Mori M, Ko K, Mizutani S.	Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML	Leukemia	27(9)	1926-1928	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(21)	4377-4387	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(4)	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(5)	578-588	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 India.	J Clin Immunol.	33(4)	857-864	2013
Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, Hara T, Ohara O, 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(1)	41	2013
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(12)	1579-1585	2013
Lee YW, Yang EA, Kang HJ, Yang X, Mitsui N, Ohara O, Miyawaki T, Kanegane H, Lee JH.	Novel mutation of IL2RG gene in a Korean boy with X-linked severe combined immunodeficiency.	J Investig Allergol Clin Immunol.	23(1)	65-67	2013
Suzuki J, Kuwahara M, Tofukuji S, Imamura M, Kato F, Nakayama T, Ohara O, 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(8)	e61785	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(4)	857-864	2013
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S.	Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol.	131(5)	1437-1440	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(8)	937-941	2013

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S.	Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia	Blood	121(5)	862-863	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(5)	836-841	2013
Fukuhara A, Tanino Y, Ishii T, Inokoshi Y, Saito K, Fukuhara N, Sato S, Saito J, Ishida T, Yamaguchi H, Munakata M.	Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with TINF2 gene mutation	Eur Respir J	42	1757-1759	2013
Deenick EK, Avery DT, Chan A, Berglund LJ, Ives ML, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tsumura M, Kobayashi M, 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	2739-2753	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, Kobayashi M, 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	3940-3950	2013
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, Frnch MA, Fulcher DA, Cook MC, Picard C, Durandy A, Tsumura M, Kobayashi M, 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	400-411	2013
Hirata O, Okada S, Tsumura M, Kagawa R, Miiki M, Kawaguchi H, Nakamura K, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Takihara Y, Kobayashi M.	Heterozygosity for the Y701C <i>STAT1</i> mutation in a multiplex kindred with multifocal osteomyelitis.	Haematologica	98	1641-1649	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, Kobayashi M, Tsuji K.	Wnt3a stimulates maturation of impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia-derived pluriotent stem cells with heterozygous <i>ELANE</i> mutation.	Proc Natl Acad Sci USA	110	3023-3028	2013
Kobayashi Y, Matsui H, Kanai A, Tsumura M, Okada S, Miki M, Nakamura K, Kunishima S, Inaba T, Kobayashi M.	Identification of the integrin $\beta 3$ L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis.	Br J Haematol.	160	521-529	2013
Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T.	B cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID.	Int J Hematol	98	355-360	2013
Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Hara T.	A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells.	J Clin Immunol.	33(5)	1018-1026	2013
Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, 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	302-309	2013
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T.	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan	Mod Rheumatol	23	425-429	2013
Ninomiya T, Takada H, Nagatomo Y, Nanishi E, Nagata H, Yamamura K, Doi T, Ikeda I, Hara T.	Development of Kawasaki disease in a patient with PFAPA	Pediatrics International	55(6)	801-802	2013
Fukazawa M, Hoshina T, Nanishi E, Nishio H, Doi T, Ohga S, Hara T.	Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1	J Infect Chemother	19(6)	1210-1213	2013

雑誌(英文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, Hara T, Ohara O, 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(1)	41	2013
Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, Hara T.	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
Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T.	Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.	Haematologica.	99(1)	19-27	2014
Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito M, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T.	Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.	Haematologica	99	19-27	2014
Miyauchi J, Kawaguchi H.	Fetal liver stromal cells support blast growth in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome through GM-CSF	Journal of Cellular Biochemistry	in press		
Machida S, Tomizawa D, Tamaichi H, Okawa T, Endo A, Imai K, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S, Takagi M.	Successful Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Patient With Ataxia Telangiectasia Using Rituximab	J Pediatr Hematol Oncol	in press		
Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, 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.	in press		
Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant V, Kong X, Crypwy S, Dupuis S, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M.	Simple diagnosis of <i>STAT1</i> gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis.	J Leukoc Biol.	in press		
Honda Y., Tsuchida M., Zaike Y., Masunaga A., Yoshimi A., Kojima S., Ito M., Kikuchi A., Nakahata T., Manabe A.	Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO).	Brit. J. Haematol.	in press		

雑誌(和文)

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
斎藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12(1)	19-29	2013
山口博樹	テロメア病	血液フロンティア	23(6)	816-820	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	1131-1133	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	989-991	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		250-253	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		246-249	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		242-245	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		54-56	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		50-53	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	476-480	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	116-120	2013
今井 耕輔	免疫グロブリンクラススイッチ異常症(高IgM症候群)	日本臨床	別冊	237-241	2013
高木 正稔, 今井 耕輔, 森尾 友宏, 水谷 修紀	原発性免疫不全症候群関連の免疫性血小板減少症	Rinsho Ketsueki	54	357-364	2013
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(9)	2255-2261	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(1)	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(3)	50-5	2013
原 寿郎	こどもの発熱の原因とその対処法	ふたば	77	18-24	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

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	ページ	出版年
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	593-610	2013
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	258-279	2014
原 寿郎	原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome	福井次矢/高木 誠/ 小室一成	今日の治療指針 2014年版—私はこう治療している	医学書院	東京	1270-1271	2014

IV 研究成果の刊行に関する一覧 別冊