

複合免疫不全症 細網異形成症の診断基準案作成について

中畑龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門
斎藤潤 京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門
大嶋宏一 コロンビア大学

研究要旨

細網異形成症 (reticular dysgenesis: RD) は重症複合型免疫不全症 (SCID) の一種であり、最重症型の一つである。SCID のうち 2% 以下を占めるとされる。通常常染色体劣性遺伝形式をとる。末梢血の T 細胞欠損と好中球減少症、胸腺と二次性リンパ器官の低形成、自然免疫欠損、液性・細胞性獲得免疫欠損を特徴とし、生後数日以内に致死性の敗血症を併発して死亡する。本研究では RD に関する過去の文献的報告より臨床徴候をとりまとめ、Primary Immune Deficiency Treatment Consortium の策定した SCID の診断基準案との整合性を考慮しつつ、診断基準案を作成した。RD の診断根拠として、① SCID かつ好中球減少、② 感音性難聴、③ 胸腺低形成、④ AK2 遺伝子変異（ホモあるいは複合ヘテロ変異）を考慮する必要があると考えられた。

A. 研究目的

細網異形成症 (reticular dysgenesis: RD) は重症複合型免疫不全症 (SCID) の一種であり、最重症型の一つである。SCID のうち 2% 以下を占めるとされる。通常常染色体劣性遺伝形式をとる。末梢血の T 細胞欠損と好中球減少症、胸腺と二次性リンパ器官の低形成、自然免疫欠損、液性・細胞性獲得免疫欠損を特徴とし、生後数日以内に致死性の敗血症を併発して死亡する。根治療法は造血幹細胞移植であり、生存例では進行性の感音性難聴を合併する。一部の患者で Adenylate kinase 2 (AK2) 遺伝子に変異を認める。本研究では、RD の診断基準案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

RD に関する過去の文献的報告より臨床徴候をとりまとめ、Primary Immune Deficiency Treatment Consortium の策定した SCID の診断基準案との整合性を考慮しつつ、診断基準案を作成した。

（倫理面への配慮）

文献的考察であり、倫理的に重大な問題は生じない。

C. 研究結果

以下の様に診断基準案を策定した。フローチャートについては、研究班での議論等を踏まえて今後作成していく予定である。

A. 臨床症状

生直後よりの重篤・致死的な感染症
両側難聴

B. 検査所見

- 末梢血における T 細胞欠損もしくは著明な減少 (CD3 陽性 T 細胞 < 300/uL)
- T 細胞機能の欠損もしくは著明な低下 (正常下限の < 10%) (PHA によるリンパ球幼若化試験による)
- TREC 感度以下
- 好中球減少 (全好中球数 < 200/uL)
- NK 細胞の欠損もしくは著明な低下
- (B リンパ球は欠損～低下)
- 免疫グロブリンの低下
- 骨髄における好中球の成熟停止
- 画像検査による胸腺低形成
- 聴力検査による感音性難聴
- AK2 遺伝子の変異

C. 補助条項：

- Omenn 症候群の合併例が報告されている

D. 診断の進め方

- フローチャート作成予定

E. 診断基準 (案)：

①-③を満たせば臨床的に RD と診断する。④を満たせば遺伝的診断とする。

- ① SCID かつ好中球減少
- ② 感音性難聴
- ③ 胸腺低形成
- ④ AK2 遺伝子変異 (ホモあるいは複合ヘテロ変異) を認める

D. 考察

RD の一部については、近年原因遺伝子が AK2 と特定された。しかし、AK2 欠損が血球分化を来すメカニズムは現在のところ全くわかっていない。今後、疾患発症メカニズムの解明とともに、新たなバイオマーカーなどが同定される可能性もあり、引き続き患者の集積を行い、疾患解析研究との連携を深めていく必要がある。また、RD は leaky SCID と分類されることがあり、Omenn 症候群の合併が報告されていることから、これに由来する症状にも注意を払う必要がある。臨床的には TREC や末梢血 T 細胞数/機能等の所見から SCID を考えたときに、著明な好中球減少を伴えば RD を考える必要がある。治療としては造血幹細胞移植以外の選択肢はないが、RD を疑った場合、長期的には感音性難聴が問題となるので、聴力検査等で評価をしておくことが肝要である。また、造血幹細胞移植後の長期生存例が集積されるにつれて、新たな合併症が明らかになる可能性もある。この点から患者の集積と追跡調査は重要である。

E. 結論

上記結果で示したように、RD の診断基準案を作成した。班会議での議論を継続し、最新の知見をフォローしつつ、改訂を進める予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Daifu T, Kato I, Kozuki K, Umeda K, Hiramatsu H, Watanabe K, Kamiya I, Taki T, Nakahata T, Heike T, Adachi S: The clinical utility of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 36(5):e325-7. 2014.
 - 3) Hasegawa D., Chen X., Hirabayashi S., Ishida Y., Watanabe S., Zaike Y., Tsuchida M., Masunaga A., Yoshimi A., Hama A., Kojima S., Ito M., Nakahata T., Manabe A.: Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol.* 2014 .
 - 4) 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 1 leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). *Br J Haematol.* 165(5):682-7. 2014.
 - 5) Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S: Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica* 99:1312-6. 2014.
 - 6) Ochi K., Takayama N., Hirose S., Nakahata T., Nakauchi H., Eto K.: Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 3(7):792-800. 2014.
 - 7) Sakashita K., Kato I., Daifu T., Saida S., Hiramatsu H., Nishinaka Y., Ebihara Y., Feng M., Matsuda K., Saito S., Hirabayashi K., Kurata T., Le U., Nakazawa Y., Tsuji K., Heike T., Nakahata T., Koike K.: In vitro expansion of CD34+CD38- cells under stimulation with hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 08/2014; DOI: 10.1038/leu.2014.239
 - 8) Fukuta M., Nakai Y., Kirino K., Nakagawa M., Sekiguchi K., Nagata S., Matsumoto Y., Yamamoto T., Umeda K., Heike T., Okumura N., Koizumi N., Sato T., Nakahata T., Saito M., Otsuka T., Kinoshita S., Ueno M., Ikeya M., Toguchida J.: Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media.. *PLOS ONE* Published: December 02, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0112291
 - 9) Moriwaki K., Manabe A., Taketani T., Kikuchi A., Nakahata T., Hayashi Y.: Cytogetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int. J. Hematol.* 100:478-484,2014.
 - 10) Suzuki N., Niwa A., Yabe M., Hira A., Okada C., Amano N., Watanabe A., Watanabe K., Heike T., Takata M., Nakahata T., Saito M.: Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Translational Medicine* in press.
 - 11) 中畑龍俊 : iPS 細胞から HTS に耐えうる疾患モデル評価系の構築. (特別インタビュー) 国際医薬品情報 通巻第 1026 号 : 25-27 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) 中畑龍俊 : 特別講演、iPS 細胞を用いた小児医療の将来. 第 50 回中部日本小児科学会 2014 年 8 月 10 日 信州大学医学部付属病院

- 2) 中畑龍俊：特別講演、臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近のiPS細胞研究。第38回日本血液事業学会総会 2014年29-31日(29日) 広島国際会議場
- 3) Niwa Akira, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu: Efficient and less labor-intensive methods for inducing vascular endothelial cells from human pluripotent stem cells. ISSCR 12th Annual Meeting, Vancouver Convention Center (CANADA) June 18-21, 2014(6/18, poster)
- 4) Iki Takehiro, Tanaka Michihiro, Saito Megumu, Fijibuchi Wataru, Nakahata Tatsutoshi: Microarray analyses cochlea-derived otospheres reveal putative transcription factors which regulate characters of the otospheres. ISSCR 12th Annual Meeting, Vancouver Convention Center (CANADA) June 18-21, 2014(6/20, poster)
- 5) Suzuki Naoya, Samata Bumpei, Habu Toshiyuki, Watanabe Akira, Nakahata Tatsutoshi, Takahashi Jun, Saito Megumu: Impaired neuronal maturation on seckel syndrome is caused by loss of self-organization and centrosome integrity during early neuronal development. ISSCR 12th Annual Meeting, Vancouver Convention Center (CANADA) June 18-21, 2014(6/20, poster)
- 6) Norihiro Nishimoto, Miho Murakami, Mari Ito, Yukari Saito, Megumu Saito, Akira Niwa, Tatsutoshi Nakahata: Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Rheumatoid Arthritis (RA) Patients Reproduce CD14 (+) CD15 (+) Abnormal Myeloid Cells Observed in Bone Marrow of Severe RA Patients. The American College of Rheumatology (ACR) and the Association of Rheumatology Health Professionals (ARHP) annual meeting 2014 November 14 - 19, 2014, Boston Convention and Exhibition Center (USA), 口演
- 7) Daisuke Hasegawa , Shinsuke Hirabayashi , Shizuka Watanabe, Yuji Zaike , Masahiro Tsuchida,, Atsuko Masunaga , Ayami Yoshimi, Asahito Hama, Seiji Kojima, Masafumi Ito, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December 6-9, 2014, San Francisco (poster).
- 8) 横山宏司、西小森隆太、納富誠司郎、田中孝之、齋藤潤、梅田雄嗣、池谷真、小原収、中畑龍俊、戸口田淳也、平家俊男：患者由来iPS細胞を用いたCINCA症候群における関節症病態の解析。第35回日本炎症・再生医学会 2014年7月1-4日(2日) 万国津梁館(沖縄) ポスター発表
- 9) 桐野浩輔、尾崎富美子、丹羽明、中畑龍俊、齋藤潤、平家勇司：末梢血Natural Killer細胞を用いた人口多能性幹細胞の樹立。第35回日本炎症・再生医学会 2014年7月1-4日(2日) 万国津梁館(沖縄) ポスター発表
- 10) 王茂治、丹羽明、齋藤潤、中畑龍俊：疾患特異的iPS細胞を用いたChediak-東症候群の病態解析。第35回日本炎症・再生医学会 2014年7月1-4日(2日) 万国津梁館(沖縄) ポスター発表
- 11) 伊藤真理、村上美帆、丹羽明、齋藤潤、中畑龍俊、西本憲弘：疾患iPS細胞を用いた破骨細胞分化系の構築と分化能の検討。第1回日本骨免疫会議 2014年7月1-4日(1日) 万国津梁館(沖縄) ポスター発表
- 12) 中畑龍俊：アカデミアの立場から(テーマ：日本から発信するレギュラトリーサイエンス)。第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会ーレギュラトリーサイエンスの世界展開 2014年9月5-6日(6日) 一橋大学一橋講堂
- 13) Shigeharu Oh, Akira Niwa, Megumu K. Saito, Tatsutoshi Nakahata: Modeling Chediak-Higashi Syndrome using patient's specific iPS cells. (一般口演) 第76回日本血液学会学術集会

2014年10月31日－11月2日（31日）
大阪国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

「免疫不全を伴う特徴的な症候群」の診断基準の作成に関する研究

研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学大学院・発生発達病態学分野
	高木正稔	東京医科歯科大学大学院・発生発達病態学分野
	今井耕輔	東京医科歯科大学大学院・小児・周産期地域医療学
	笹原洋二	東北大学医学部小児科
	加藤善一郎	岐阜大学大学院・小児病態学
	峯岸克行	徳島大学疾患プロテオゲノム機能センター・病態プロテオゲノム分野
	村松秀城	名古屋大学大学院・小児科学/成長発達医学
	小島勢二	名古屋大学大学院・小児科学/成長発達医学
	野々山恵章	防衛医科大学校・医学研究科小児科

研究要旨

免疫不全症を伴う特徴的な症候群（Wiskott-Aldrich 症候群を含む 13 疾患）について、エビデンスレベルの高い論文やデータを元に、分担してその診断基準を策定した。多くの疾患については診断フローチャートを作成するとともに、重症度についても考察し、診療ガイドライン（案）を完成させた。また診断基準策定と並行して、臨床所見、検査データ、免疫学的データを元に、これらの 13 疾患の確定診断として遺伝子解析にもあたった。また小児慢性特定疾患として認可されている疾患で代表的なものについては申請の手引きも作成した。

A. 研究目的

本研究では免疫不全を伴う特徴的な症候群について、その診断基準を策定し、ガイドラインとして提供することが目的である。その過程において、ガイドラインの検証という意味も含め、本症候群に含まれる疾患の実際の診断に当たるとも副次的な目的とする。

B. 研究方法

1) 疾患の診断

Wiskott-Aldrich 症候群、毛細血管拡張性小脳失調症及びその類縁疾患、高IgE症候群についてはPIDJを通しての診断依頼を受け、30症例以上において、遺伝子解析、責任遺伝子産物（タンパク）発現解析、体系的表面抗原分析、T/B細胞新生能検査(TERCs/KRECs)を実施した。

2) ガイドラインの策定

以下の疾患群について診断基準を策定し、取りまとめた。Wiskott-Aldrich 症候群、毛細血管拡張性小脳失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、Bloom 症候群、ICF 症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、Schimke 病、ネザートン症候群、DiGeorge 症候群、高IgE 症候群、肝中心

静脈閉鎖症を伴う免疫不全症、先天性角化異常症。このうちWiskott-Aldrich 症候群、毛細血管拡張性小脳失調症、Bloom 症候群、高IgE 症候群、先天性角化異常症については、さらに分担研究者に担当を依頼した。これらのガイドライン作成にあたっては、エビデンスレベルの高い論文を参照し、またPIDJに蓄積したデータを活用した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断や責任遺伝子産物解析等にあたっては、各種臨床研究指針や遺伝子解析に関わる指針を遵守して、患者への説明と同意の下に実施した。本研究についてはまた、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会及び、遺伝子解析に関わる倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 同領域に分類される疾患の診断

Wiskott-Aldrich 症候群においては細胞内WASP染色が有用であり、血小板サイズと共に容易に診断が可能であった。毛細血管拡張性小脳失調症では、簡易診断法としてFACS解析が

あるが、検体の輸送等の問題から、まず遺伝子解析を行い、同時並行して増幅T細胞を用意し、Western blotで確認するという作業になった。また高IgE症候群は従来のスコアリング法において40点以上のものが中心となりSTAT3異常が同定されたが、遺伝子が同定されないものも数多い。

2) ガイドラインの策定

別途添付文書に示されるような診断基準を策定した。これらの疾患においては臨床症状や検査データが重要であり、それらに十分に配慮を行った上で、代表的な疾患についてはフローチャートを作成した。またこれらの疾患が小児慢性特定疾患として認可されている状況において、申請の手引も作成した。

D. 考察

ガイドラインを策定したが、今後この活用により、より確実に疾患が疑われ、またより確実な診断につながることを期待される。高IgE症候群では特に、今までのBodo Glimbacherらのスコアリングシステムから離れてoriginalなものが作成されており、これまでの診断例の適応、今後の擬似症例への適応などが必要である。TYK2はむしろMSMDに分類されている状況で、今後非STAT3異常症の蓄積と分別方法が重要と考える。毛細血管拡張性小脳失調症は類似疾患が多く、その簡単な鑑別方法についても開発が必要である。

E. 結論

免疫不全を伴う特徴的な症候群の診断を進め、また診断にあたってのガイドラインを策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, **Morio T**, Onodera M, Ueki M, Watanabe N, Takada H, Takezaki S, Chida N, Kobayashi I, Ariga T. Two Novel Gain-of-Function Mutations of STAT1 Responsible for Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease: Impaired Production of IL-17A and IL-22, and the Presence of Anti-IL-17F Autoantibody. *J Immunol.* **193**:4880-7, 2014.
2. Koura U, Sakaki-Nakatsubo H, Otsubo K, Nomura K, Oshima K, Ohara O, Wada T, Yachie A, Imai K, **Morio T**, Miyawaki T, Kanegane H. Successful treatment of systemic cytomegalovirus infection in severe combined immunodeficiency using allogeneic bone marrow transplantation followed by adoptive immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* **24**:200-2, 2014.

3. Mori M, **Morio T**, Ito S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, Iwata T, Hara T, Saji T. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother.* **20**:455-9, 2014.
4. Matsubara Y, Chiba T, Kashimada K, **Morio T**, Takada S, Mizutani S, Asahara H. Transcription activator-like effector nuclease-mediated transduction of exogenous gene into *IL2RG* locus. *Scientific Reports.* **4**:5043, 2014.
5. Mori M, Onodera M, Morimoto A, Kosaka Y, **Morio T**, Notario GF, Sharma S, Saji T. Palivizumab Use in Japanese Infants and Children with Immunocompromised Conditions. *Pediatr Infect. Dis.* **33**:1183-85, 2014.
6. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, **Morio T**, Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated HHV-6A in a patient with X-SCID. *Clin. Infect. Dis.* **59**:545-8, 2014.
7. Nakatani K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, Mitsuiki N, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Nagasawa M, Kajiwara M, Yamamoto M, Arai A, Miura O, Kamae C, Nakagawa N, Homma K, Nonoyama S, Mizutani S, **Morio T**. Cord blood transplantation is associated with rapid B cell neogenesis compared with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **49**:1155-61, 2014.
8. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç S, Franco JL, Gómez Raccio AC, Roxo P Jr, Esteves I, Galal N, Grumach AS, Al-Tamemi S, Yildiran A, Orellana JC, Yamada M, **Morio T**, Liberatore D, Ohtsuka Y, Lau YL, Nishikomori R, Torres-Lozano C, Mazucchelli JT, Vilela MM, Tavares FS, Cunha L, Pinto JA, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Nieto L, Elfeky RA, Ariga T, Toshio H, Dogu F, Cipe F, Formankova R, Nuñez-Nuñez ME, Bezrodnik L, Marques JG, Pereira MI, Listello V, Slatter MA, Nademi Z, Kowalczyk D, Fleisher TA, Davies G, Neven B, Rosenzweig SD. BCG vaccination in patients with severe combined

immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* **133**:1134-41, 2014.

9. Hasegawa S, Imai K, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, **Morio T**, Mizutani S, Takagi M. Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *J Neurol Sci* **340**:86-90, 2014.
10. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, **Morio T**, Shimizu N, Wakiguchi H: Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int.* **56**:159-66, 2014.
11. Hoshino A, Imai K, Ohshima Y, Yasutomi M, Kasai M, Terai M, Ishigaki K, **Morio T**, Miyawaki T, Kanegane H. Pneumothorax in patients with severe combined immunodeficiency. *Pediatr Int.* **56**:510-4, 2014.

2. 学会発表

1. 森尾友宏：免疫不全症・異常症におけるリンパ球亜群解析、ヒューマンイムノロジーフォーラム、京都、2014年12月13日
2. 森尾友宏：感染防御におけるサイトカインの働き、第46回日本小児感染症学会総会・学術集会（教育講演）、東京、2014年10月18日
3. 森尾友宏：感染症の制御を目指した病原体と宿主へのアプローチ：過去から未来へ、平成26年度第6回茨城県小児科医会学術講演会、土浦、2014年10月16日
4. 森尾友宏：原発性免疫不全症からみる Common Disease：病態解析及び治療の最近の進歩、第42回日本臨床免疫学会総会、東京、2014年9月25日
5. 森尾友宏：免疫応答の遮断により惹起される感染症：背景の理解から臨床へ、第6回KOCS小児リウマチ研究会（招待講演）、博多、2014年5月31日
6. 森尾友宏：Overview2 ヒトリンパ球解析の現状と展望、日本リウマチ学会総会（シンポジウム（ヒト免疫とリウマチ性疾患））、東京、2014年4月26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

免疫不全を伴う特徴的な症候群 Wiskott-Aldrich 症候群の診断基準の作成について

研究分担者 笹原 洋二 東京医科歯科大学大学院・小児・周産期地域医療学

研究要旨

免疫不全を伴う特徴的な症候群のうち、Wiskott-Aldrich 症候群について、疾患概要、診断基準、診断方法として臨床症状、検査所見、補助条項、診断の進め方とフローチャート、重症度分類、文献についてまとめた。診断基準の作成に当たっては、これまでの総説的文献と知見をまとめた上で、臨床症状と検査所見を満たし、迅速スクリーニング法および診断フローチャートの提示を含めて行った。

A. 研究目的

免疫不全を伴う特徴的な症候群は稀な疾患であり、確定診断のための指標が必要である。今回我々は、Wiskott-Aldrich 症候群の疾患概要、診断方法をフローチャートを含めてまとめ、適切な診断のための指標とすること、および重症度分類を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

これまでの研究報告から、各疾患の概要、診断基準、診断方法、重症度分類を含めてまとめた。診断基準の作成に当たっては、これまでの総説的文献と知見をまとめた上で、臨床症状と検査所見を満たし、迅速スクリーニング法および診断フローチャートの提示を含めて行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して行った。

C. 研究結果

Wiskott-Aldrich 症候群について、疾患概要、診断基準、診断方法として臨床症状、検査所見、補助条項、診断の進め方とフローチャート、重症度分類、文献について、別紙図表にまとめた。

D. 考察

Wiskott-Aldrich 症候群について、その疾患概要、診断方法および重症度分類をまとめ、適切な診断のための指標となったと考える。

E. 結論

Wiskott-Aldrich 症候群について、疾患概要、診断方法(臨床症状、検査所見、補助条項、診断の進め方とフローチャート、診断基準)、重症度分類、文献についてまとめた。これにより、適切な診断のための指標とすることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horino S, Sasahara Y, Satoh M, Niizuma H, Kumaki S, Tsuchiya S, Kure S, et al. Selective expansion of regulatory T cells in mixed chimera after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant* 18(1):e25-30, 2014.
- 2) Looi CY, Sasahara Y, Watanabe Y, Uchiyama T, Kumaki S, Kure S, Tsuchiya S, et al. Open conformation of WASP regulates its nuclear localization and gene transcription in myeloid cells. *Int Immunol* 26(6): 341-352, 2014.
- 3) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariyai N, Kamata M, Onishi Y, Sasahara Y, Harigae H, et al. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in a patient with germline GATA-2 mutation evolving into myelodysplasia and acute leukaemia. *Ann Hematol* 93(9):1515-1522, 2014.

- | | |
|---|--|
| <p>4) Ramesh N, Massaad MJ, Kumar L, Suresh K, Sasahara Y, Anton I, Bhasin M, Geha RS, et al. Binding of WASP/N-WASP interacting protein WIP to actin regulates focal adhesion assembly and adhesion. <i>Mol Cell Biol</i> 34(14):2600-2610, 2014.</p> <p>5) 笹原洋二. 総説 先天性血小板減少症の診断と分子病態. <i>小児科</i> Vol.55 No.01: 105-114, 2014.</p> <p>6) 笹原洋二. 一般ウイルス感染症に易感染性を示す免疫不全症. <i>小児内科</i> Vol.46 No.10: 1475-1481, 2014.</p> <p>7) 笹原洋二. 総説: 免疫不全症に対する造血幹細胞移植. <i>日本小児血液・がん学会雑誌</i> Vol.51 No.03: 244-250, 2014.</p> | <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> <p>3. その他
該当なし</p> |
|---|--|

2. 学会発表

- 1) 森谷邦彦, 片山紗乙莉, 入江正寛, 小沼正栄, 内山徹, 力石健, 笹原洋二, 呉繁夫. ステロイド依存性自己炎症症候群と分類不能型免疫不全症に対しRISTを施行した乳児例 (口頭). 第117回日本小児科学会学術集会 (名古屋)、2014年4月11日-13日
- 2) 小沼正栄, 森谷邦彦, 渡辺祐子, 南條由佳, 新妻秀剛, 力石健, 笹原洋二. 東北大学小児科における過去10年間の同種造血幹細胞移植症例の検討 (ポスター). 第56回日本小児血液・がん学会 (岡山)、2014年11月28日-30日
- 3) Uchiyama M, Sasahara Y, Kure S. Mutation analysis of congenital thrombocytopenia with small or normal-sized platelets differentially diagnosed from ITP. (口頭、Plenary Session) 第56回日本小児血液・がん学会 (岡山)、2014年11月28日-30日
- 4) 笹原洋二. 教育講演: ITPと鑑別が必要な血小板疾患 (口頭). 第56回日本小児血液・がん学会 (岡山)、2014年11月28日-30日
- 5) Sasahara Y, Watanabe Y, Kure S, Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. T cell receptor ligation causes Wiskott-Aldrich syndrome protein degradation and F-actin assembly downregulation in T cells. (ポスター). 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Prague, 2014年10月29日-11月1日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし

免疫不全を伴う特徴的な症候群 毛細血管拡張性運動失調症の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成

研究分担者 高木正稔（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 講師）

研究要旨： 毛細血管拡張性運動失調症Ataxia Telangiectasia (AT)は運動失調、免疫不全、毛細血管拡張を主徴とする疾患で、ATMがその責任分子である。ATMはDNA損傷応答反応において中心的な役割を持つ分子である。またこのDNA損傷応答反応に関わる分子の異常でATに類似した症状を示す疾患が発症することが知られている。ATの診断基準を欧州免疫不全症学会診断ガイドラインを参考に作成した。また次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析のためのプラットフォームを開発している。臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブで公開しているが、その維持を継続して行っていく。

A. 研究目的

毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia (AT)は運動失調、免疫不全、毛細血管拡張を主徴とする疾患で、ATMが責任分子である。ATMはDNA損傷応答反応において中心的な役割を持つ分子である。またこのDNA損傷応答反応に関わる分子の異常でATに類似した症状を示す疾患が発症することが知られている。診断基準、診断ガイドラインの作成を行う。そのためにも安価で効率的な遺伝診断法を確立する必要がある。また臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブで公開しているが、その維持を継続して行う。

B. 研究方法

欧州免疫不全症学会を参考に、実情に合った形で、診断基準、診断ガイドラインの作成を行う。

卓上型次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断のためのプラットフォームを

アンプリコンシーケンスで行えるよう、開発を行う。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

欧州免疫不全症学会を参考に、実情に合った形で、診断基準、診断ガイドラインの作成を行なった。

本邦での保険診療、研究的検査の実情に基づいた形で診断のためのガイドラインを作成した。

卓上型次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンスによる遺伝子診断のプラットフォームを開発している。マルチプレックスPCRにより ATM遺伝子すべてを増幅し、Ion PGM を用いてシーケンス解析を行った。現時点でまだすべてのエクソンが網羅できておらず、更なる改良が必要と考えられた。

臨床医、患者を対象とした、診断、治療、日常生活のための指針をウェブで公開しているが、その維持を継続して行っている。

D. 考察

これまで本邦においてはATについて明確に診断基準、診断ガイドラインを定めたものはなく、今回、初めて診断基準、診断ガイドラインを文章で作成した。今後、本診断基準、診断ガイドラインを学会等で、検討し公式なものにしていく必要があると考えられる。現時点で、保険診療で行われる検査のみでは確定診断は難しく、いかに効率的に研究的検査を行うかが、課題と考えられた。また疑診例に対しては遺伝子診断を積極的に行う必要があり、より安価、簡便な遺伝診断技術の開発が望まれる。本研究では卓上型次世代シーケンサーを用いて、*ATM*遺伝子の変異を同定する手法を開発してきたが、今後も更なる改良が必要と考えられる。

近年、成人になってから小脳失調が発症するATバリエーションやジストニアのみの症状を呈する症例が報告され、*ATM*遺伝子の変異が複数の病態を引き起こすことが明らかとなってきた。このような症例は認知度が低いため、診断に至っていないケースが多々あると想像される。今後こういった疾患を含め、診断基準、診断ガイドライン、診断法の開発が必要であると考えられる。

E. 結論

毛細血管拡張性運動失調症、診断基準、診断ガイドラインの作成を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa, S., Imai, K., Yoshida, K., Okuno, Y., Muramatsu, H., Shiraiishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S.,

Kojima, S., Ogawa, S., Morio, T., Mizutani, S., and Takagi, M. (2014). Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *Journal of the neurological sciences* 340, 86-90.

2. Nakayama, T., Sato, Y., Uematsu, M., Takagi, M., Hasegawa, S., Kumada, S., Kikuchi, A., Hino-Fukuyo, N., Sasahara, Y., Haginoya, K., and Kure, S. (2014). Myoclonic axial jerks for diagnosing atypical evolution of ataxia telangiectasia. *Brain & development*.

2. 学会発表

1. 金子節子, 高木正稔, 今井耕輔, 森尾友宏, 水谷修紀. 神経症状と免疫不全を呈した9症例に対する全エクソン解析. 第117回日本小児科学会学術集会 2014年4月11日-13日 名古屋
2. 長谷川節子, 熊田聡子, 高木正稔, 白井育子, 高橋孝治, 野村敏大, 鹿島田彩子, 長谷川毅, 細川卓利, 植松貢, 富士根明雄, 菅原祐之, 林雅晴. 毛細血管拡張性運動失調症の神経症状に対する少量ベタメタゾン療法~第2報~. 第56回日本小児神経学会学術集会 2014年5月29日-31日 浜松
3. Hasegawa S, Takagi M, Sunagawa Y, Imai K, Morio T, Mizutani S. CD40LG and SIL1 mutations associated with neurodegeneration and hypogammaglobulinemia. 第56回日本小児神経学会学術集会 2014年5月29日-31日 浜松
4. Takagi M. Whole-exome sequence analysis of Ataxia-Telangiectasia like phenotype. Ataxia Telangiectasia Clinical Research Conference 2014

12th November-15th November 2014
Nijmegen, Holland

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

免疫不全を伴う特徴的な症候群

Bloom 症候群、シムケ症候群における診断基準・診断フローチャート試案に関する研究

研究分担者 加藤 善一郎 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
研究協力者 大西秀典 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
金子英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

研究要旨

Bloom 症候群は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、高率な癌腫の合併を特徴とする。診断は遺伝子診断によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換えを調べる事でスクリーニングが可能である。また、シムケ症候群は骨軟骨異形成を伴う低身長に原発性免疫不全症を伴う疾患群の 1 つであるが、特に進行性腎障害、T 細胞に限定された機能異常を有する点が本疾患の特徴である。責任遺伝子として SMARCAL1 が報告されているが、シムケ症候群の約 50%にしか変異が同定されないため、基本的に臨床症状で診断する必要がある。Bloom 症候群については、「遺伝子修復異常症 (Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群) の実態調査、早期診断法の確立に関する研究班」案に基づいて提案する。シムケ症候群は骨軟骨異型性を伴う低身長症に免疫不全症を併発した症例が鑑別対象となるが、診断基準・フローチャート案を作成したので、併せて提案する。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる 2 疾患、Bloom 症候群及びシムケ症候群について診断概要作成及び診断フローチャートの作成を行った。

B. 研究方法

Bloom 症候群については、「遺伝子修復異常症 (Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群、RAPADILINO 症候群、Baller-Gerold 症候群) の実態調査、早期診断法の確立に関する研究班」案を若干改訂し作成した。シムケ症候群については、過去の原著論文、総説論文を参考に作成した。

C. 研究結果

疾患概要及び診断フローチャート(案)を示す(図 1-4)。

図 1

疾患名(日本語): ブルーム (Bloom) 症候群

疾患名(英語): Bloom syndrome

OMIM 番号: 210900

疾患概要

ブルーム症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患であり、20 歳までに、約 3 割の症例がなんらかの癌腫を発症する。姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)が高率に認められ診断に重要である。DNA の複製・修復に関与するヘリカーゼタンパク BLM をコードする *BLM* 遺伝子の異常により、発症する。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 日光過敏性紅斑 (多くは顔部に発症)
2. 小柄な体型 (生下時から認められ均整がとれている)
3. 免疫不全症 (抗体産生不全)
4. 放射線感受性の亢進
造血器腫瘍 (白血病、リンパ腫) の合併が高率である
5. 特徴的な歯痕 (鳥様歯痕)
6. 糖尿病の合併
7. 性腺機能低下 (早期の閉経、不妊)

B. 検査所見

1. 姉妹染色体分体組み換えの亢進
2. T 細胞、B 細胞数は正常。抗体産生不全 (多くは $1\mu\text{g}/\text{dl}$ の以下の低値を示す)。
3. *BLM* 遺伝子変異

C. 補助条項

1. 癌腫の高率な発症が際立つ特徴である。20 歳までに約 3 割の患者がなんらかの癌腫を発症する。免疫不全に伴う易感染による肺炎の合併も、生命予後を左右する。

D. 診断の進め方 (フローチャート参照)

生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、発癌の既往があり、血清 $1\mu\text{g}$ の低値がある場合、本症を疑う。姉妹染色体分体組み換えを調べ亢進している場合は暫定的に本症とする。最終的に *BLM* 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

臨床症状と検査所見を講たし、*BLM* 遺伝子変異がある場合にブルーム症候群と診断する (常染色体劣性遺伝)。

F. 文献

1. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*. 1995 Nov 17;83(4):655-66.

図 2

Bloom症候群診断フローチャート(案)

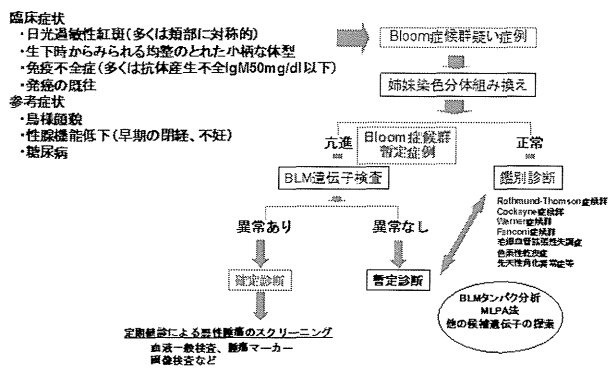


図 3

疾患名: シムケ症候群(Schimke syndrome syndrome)あるいはシムケ免疫骨異形成症(Schimke Immunosseous Dysplasia)
OMIM 番号: 242900

疾患概要

染色体リモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見と造血不全を呈する常染色体劣性遺伝性の原発性免疫不全症である。染色体リモデリングに重要な SMARCA1 遺伝子変異により発症する。低身長、腎障害、T細胞欠損が特徴的な臨床症状である。

【診断方法】

A. 臨床症状

- 骨格系異常形成による低身長、子宮内発育不全
- 不均衡体型
- 顔貌異常(幅広い低い鼻橋、球形の鼻尖)
- 進行性ステロイド抵抗性腎障害
- 細胞性免疫不全による易感染性
- 造血不全

B. 検査所見

- T細胞数の減少
- B細胞数および免疫グロブリン値は正常
- 脊椎骨端線異形成
- タンパク尿、腎機能異常
- SMARCA1 遺伝子変異

C. 補助条項

D. 診断の進め方(フローチャート参照)

低身長を伴う原発性免疫不全症で、T細胞に限定された減少症を認める場合、本症の可能性が高い。臨床症状、検査所見を調べ、SMARCA1 遺伝子変異があれば確定診断できる。

E. 診断基準

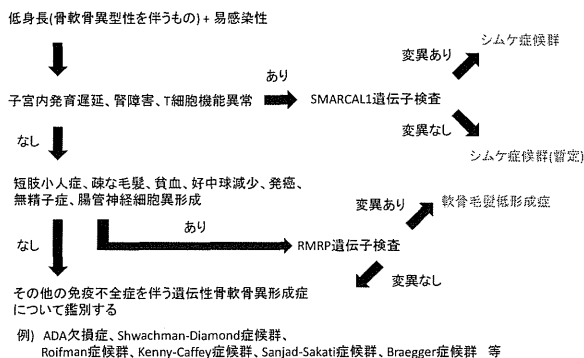
シムケ症候群の診断は特徴的な臨床症状と検査所見に基づいてなされる。SMARCA1 遺伝子変異がある場合にはシムケ症候群と確定診断できるが、変異陰性例も40-50%程度存在するため、遺伝子検査のみでは除外できない。

F. 文献

- Boerkoel CF et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):215-20.
- Clewing JM et al. Schimke immunoosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity Hum Mutat. 2007 Mar;28(3):273-83.

図 4

シムケ症候群診断フローチャート(案)



D. 考察

Bloom 症候群は特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色体組み換えにより患者診断スクリーニングが可能である。姉妹染色体組み換えの亢進があれば BLM 遺伝子解析で確定診断を行うが、亢進がみられない場合は類縁疾患である Rothmund-Thomson 症候群等を鑑別する必要がある。シムケ症候群は、染色体リモデリング異常を基盤とした特徴的な身体所見(低身長)と造血不全を呈する疾患であり特徴的な臨床症状で疑い、SMARCA1 遺伝子解析で確定する必要がある。但し、変異陰性例が40-50%存在するため遺伝子検査のみでは除外できない点に留意が必要である。

E. 結論

Bloom 症候群及びシムケ症候群について診断概要作成及び診断フローチャートの試案を策定した。次年度以降適宜改訂を行う予定である。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

免疫不全を伴う特徴的な症候群 高IgE症候群の診断基準の作成

峯岸克行¹ 今井耕輔² 高木正稔³ 森尾友宏³ 笹原洋二⁴ 加藤善一郎⁵ 小島勢二⁶ 野々山恵章⁷

¹徳島大学疾患プロテゲノム研究センター病態プロテゲノム分野

²東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学

³東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学

⁴東北大学大学院医学系研究科小児病態学

⁵岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

⁶名古屋大学大学院医学系研究科小児

⁷防衛医科大学校医学研究科小児科学

研究要旨

高IgE症候群は、血清IgEの著しい高値、アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染による皮膚膿瘍と肺炎、肺炎罹患後の肺嚢胞等を特徴とする疾患である。その多くはSTAT3の(Signal transducer and activator of transcription 3)の遺伝子異常を原因として発症する。

これまで本症候群は、NIHスコアにより診断されてきたが、これは21項目の評価項目を2段階から5段階で評価し得点化するもので、STAT3の遺伝子異常による高IgE症候群を診断する方法としては、その感度、特異度、正診率等の評価は行われていなかった。そこで、これまでに集積した高IgE症候群の臨床情報を基にして、より簡便で正確にSTAT3異常による高IgE症候群を診断する方法の検討を行った。この検討により、NIHスコアよりも感度、特異度、正診率が高く、さらに簡便で臨床の現場で利用しやすい診断基準を作成した。

A. 研究目的

高IgE症候群は、1999年にアメリカ合衆国のNIH(National Institute of Health)が作成した臨床診断基準により診断されてきた。これは、21項目の診断項目を2から5の段階に分類し、それぞれを得点化し、その合計点数が40点を超える場合に高IgE症候群と診断するものである。この方法は、高IgE症候群とアトピー性皮膚炎を鑑別するうえで、有用であるが、一方でその診断項目は多項目及び、煩雑で臨床の現場では使いにくいものであった。そこで今回の研究では、臨床の現場で使いやすく、より正確な診断基準を作成することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

これまでの徳島大学疾患プロテゲノム研究センターで収集した高IgE症候群55例

の臨床情報をもとに本研究を実施した。この内訳は、STAT3遺伝子に異常を有するもの30例、異常を有さないもの25例であった。この55症例の臨床情報を基にして、まずNIHスコアによる診断を行った。さらに、これを機械学習(サポートベクターマシーン)により、21項目より任意のn項目にパラメーターを減少させ、STAT3に異常のあるものかないものを効率的に判別する方法の検討を行った。さらに各項目の段階を2段階にして有無のみで診断できるようにして、同様に21項目より任意のn項目を選択して、効率的に判別する診断法の検討を行った。最終的にNIHやESID

(European society for immunodeficiency)の診断基準を参考にして、さらに臨床的に使用しやすいことを重視した診断基準を作成した。

C. 研究結果

実際の診断基準を別紙に示す。

高 IgE 症候群は広義には、高 IgE 血症に易感染性を合併する疾患である。大別すると、STAT3 遺伝子の変異により発症する古典的な高 IgE 症候群と末梢血中の T 細胞数の減少やリンパ球幼弱化反応が低下し、複合免疫不全症に分類されるべき疾患とが存在する。

2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に易感染性を合併する疾患で、末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、①カンジダ症、②病的骨折、③肺嚢胞、④4 本以上の乳歯の脱落遅延、⑤4 回以上の肺炎の既往のうち、2 項目以上が存在すれば臨床的に高 IgE 症候群と診断とし、STAT3 遺伝子異常が同定されれば、高 IgE 症候群と確定診断する。

D. 考察

高 IgE 症候群は比較的まれな疾患であるが、病的骨折、肺嚢胞、4 本以上の乳歯の脱落遅延など、本疾患に特徴的な臨床症状が多数存在し、臨床的に診断が可能な原発性免疫不全症である。一方、まだ原因が発見されていないものもあり、STAT3 の遺伝子異常が無くても、臨床症状や TH17 細胞の分化障害や、TH17 サイトカインの産生障害が存在し、古典的高 IgE 症候群の近縁の疾患と考えられる疾患も存在する。

E. 結論

高 IgE 症候群の診断基準を作成した。今後 prospective に症例を蓄積し、本診断基準の妥当性を検討したい。

F. 研究発表

当研究に直接関連した発表はない。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

(別紙)

(疾患概要)

高 IgE 症候群は、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌などの細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎を 3 主徴とする原発性免疫不全症である。

(診断基準)

1. 2000 IU/ml 以上の高 IgE 血症に、易感染性を合併する疾患で、
2. 末梢血中のリンパ球数、T 細胞数、B 細胞数、リンパ球幼弱化反応が正常で、
3. 高 IgE 症候群に特徴的な、①カンジダ症、②病的骨折、③肺嚢胞、④ 4 本以上の乳歯の脱落遅延、⑤ 4 回以上の肺炎の既往のうち、2 項目以上を満たすもの。

ただし、2 歳以下の年少児では、高 IgE 症候群に特徴的な臨床症状が揃わないことが有るため、この診断基準を満たさない場合でも、STAT3 の遺伝子診断が必要な場合があることに留意する。

免疫不全を伴う特徴的な症候群 先天性角化異常症の診断基準の作成について

研究分担者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授
研究協力者 村松秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科 助教

研究要旨

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり、先天性角化異常症を担当した。先天性角化異常症は、テロメア長維持に関連する遺伝子群の変異に起因するテロメア長の維持機能の障害を背景とし、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的な所見を有する遺伝子骨髄不全症候群である。古典的な先天性角化不全症の他に最重症型である Hoyerall-Hreidarsson 症候群、Revesz 症候群の他、不全型である再生不良性貧血や家族性肺線維症などが存在する。

非典型例も存在するため、骨髄不全症・特徴的な身体所見を有する患者に対するテロメア長測定によるスクリーニングが重要である。

A. 研究の目的

原発性免疫不全症候群の一つである、先天性角化異常症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

B. 研究方法

先天性角化異常症に関してこれまでに得られている臨床知見に基づいて、診断基準および診断フローチャートを策定した。

（倫理面への配慮）

図2で示したテロメア長測定は、名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、患者および患者保護者の同意を取得して行った。

C. 研究結果

●診断基準

狭義な意味での先天性角化異常症は、骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす場合に診断する。確定診断として、染色体テロメア長の制御に重要な遺伝子群の変異を同定する。X連鎖性遺伝形式をとる *DKC1* (dyskerin)、常染色体性形式をとる *TERC*、*TERT*、*NHP2*、*NOP10*、*TINF2*、

RTEL1、*ACD* 遺伝子等の変異を同定する。

1. 骨髄不全症

一系統以上の血球減少と骨髄低形成を認める

2. 大症状(皮膚、粘膜所見)

1)網状色素沈着

2)爪の萎縮

3)口腔粘膜白斑症

3. 小症状(その他の身体所見)

1)頭髮の消失、白髪

2)歯牙の異常

3)肺病変

4)低身長、発達遅延

5)肝障害

6)食道狭窄

7)悪性腫瘍

8)小頭症

9)小脳失調

10)骨粗鬆症

●検査所見

先天性角化異常症で認められる検査所見には以下のものがあげられる。

1) 汎血球減少

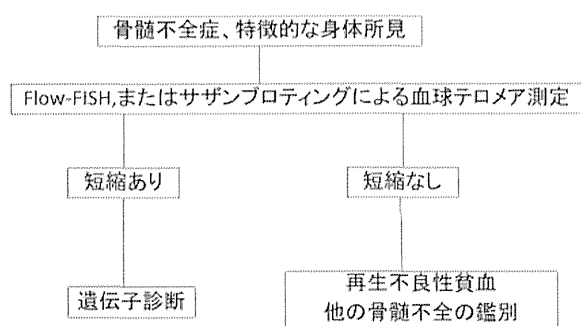
2) テロメア長の短縮

- 3) T 細胞数の減少
- 4) B 細胞数の減少
- 5) NK 細胞数の減少と機能低下
- 6) テロメア長関連遺伝子変異

● 診断フローチャート

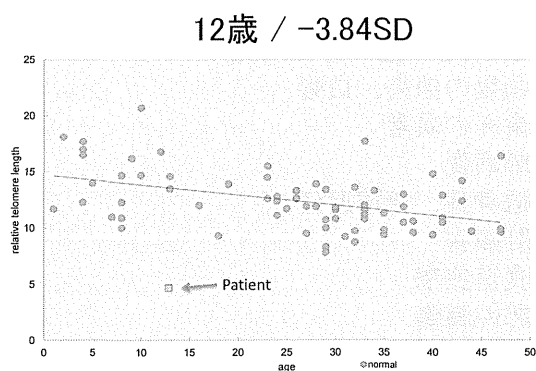
診断フローチャートを図 1 にまとめた。

図 1. 診断フローチャート



爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている場合には臨床症状は比較的容易である。末梢血を用いた Flow-FISH またはサザンブロッティングによるテロメア長測定は、簡便で有用である (図 2)。テロメラーゼ複合体をコードする遺伝子の異常が本症の発症に関与することが知られているが、原因遺伝子が特定されない場合も半数にみられる。

図 2. Flow-FISH 法による末梢血リンパ球テロメア長測定



D. 考察

先天性角化異常症は特徴的な身体所見や身体的特徴、汎血球減少などの検査異常がそろっている典型例では臨床診断は比較的容易であるが、非典型例においては臨床医が疑わなければ診断は困難である。血球テロメア

長測定によるスクリーニング検査が重要である。確定診断には遺伝子診断が必要であるが、約半数の患者では遺伝子変異が同定されない。今後、新たな原因遺伝子が同定される可能性があり、遺伝子診断の精度の向上が期待される。

E. 結論

先天性角化異常症の診断基準、診断フローチャートを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, Muramatsu H, Takahashi Y, Natsume J, Kojima S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Matsumoto N, Miyake N. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. *Am J Med Genet A*. 2014 Apr;164A(4):998-1002.
- 2) Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, Horibe K, Nagai J, Goto H, Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014 Nov;53(11):902-910.
- 3) Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(5):758-766.
- 4) Hasegawa S, Imai K, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Morio T, Mizutani S, Takagi M.