

「好酸球増加症」の診断基準の作成について

研究分担者 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
野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座
研究協力者 関中 悠仁 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

末梢血液中の好酸球が1mm³あたり1500個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。本研究ではエビデンスレベルの高い論文・データ、国内外のガイドライン等を検討し、分担してその特徴的な臨床像と所見をまとめ、診断基準について検討した。

A. 研究目的

本研究では好酸球増加症について、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。

B. 研究方法

末梢血液中の好酸球が1mm³あたり1500個以上に増加し、全身の結合組織を侵す病気である。一部の症例では異常な表面形質を有するTリンパ球が増殖し、これらがIL-5などの増殖因子を大量分泌して好酸球増加症の原因となる。

また、一部症例ではチロシンキナーゼ阻害薬であるイマニチブにより好酸球の増加が抑制され、FIP1L1-PDGFR α はチロシンキナーゼとして恒常的に活性化していることから、この融合遺伝子が病因としても考えられている。

FIP1L1-PDGFR α の融合mRNAが検出されなにも関わらずイマニチブに感受性のある、イマニチブ作用チロシンキナーゼが不明な症例も存在する。

本研究ではエビデンスレベルの高い論文・データ、国内外のガイドライン等を検討し、分担してその特徴的な臨床像と所見をまとめた。

これらのガイドライン検討にあたっては、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する指針を遵守して、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) 臨床症状

発熱、発疹、胸水、腹水、全身倦怠感、心不全、リンパ節の腫れなどの全身症状を起こす。

1. 心臓障害（心内膜炎、心筋障害、心不全）
2. 呼吸器障害（胸膜炎）、肺浸潤、
3. 関節病変（3か所以上の関節炎が6週間以上持続）
4. 皮膚症状（皮膚潰瘍、指尖出血血栓）
5. 中枢神経障害
6. 消化器障害（腹痛、下痢、下血）
7. 腎障害（血尿、蛋白尿1.0g/gクレアチニン以上、血清クレアチニン高値）

2) 検査所見

末梢血中好酸球数が1500個/uL以上と継続して著増する。

3) 除外基準

1. アレルギー性疾患：気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、薬物アレルギー、急性アレルギー性じんま疹
2. 感染症：寄生虫、原虫、細菌、真菌、クラミジア
3. 皮膚疾患：湿疹、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球増加性回帰性血管浮腫、乾癬、Sezary症候群
4. 膠原病等：結節性動脈周囲炎、ウェゲナー

- 肉芽腫症、好酸球性筋膜炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)
5. 悪性腫瘍：Hodgkin病、悪性リンパ腫
 6. 血液疾患：急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、好酸球性白血病、木村病

4) 診断基準

1. 末梢血中好酸球数1500個/uL以上が6か月間以上持続している
2. 2カ所以上の臓器病変が存在する
3. 病理組織所見で好酸球浸潤による1か所以上の臓器障害が認められる
除外基準の疾患を除外する

D. 考察

好酸球増加症は一様な疾患ではなく、今後の病態解明によってはより細分化される可能性もあると考えられた。そのためにも、明確な診断基準を含めたガイドラインを策定し、症例の集積を図ることは有用であると考えられた。

E. 結論

好酸球増加症の診断及び重症度判定のためのガイドライン策定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

「後天的な免疫系障害による免疫不全症」の診断基準の作成について

田村 信介 防衛医科大学校小児科学講座
野々山恵章 防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

後天的な免疫系障害による免疫不全症は、後天的な遺伝子変異により起きる免疫不全症と、後天的に産生される自己抗体による免疫不全がある。現在までに報告されている文献等をもとに、それぞれに特徴的な臨床像と所見をまとめ、診断基準を策定した。

A. 研究目的

本研究では後天的な免疫系障害による免疫不全症について、その診断基準を策定し、提供することを目的とする。

B. 研究方法

大分類10.後天性免疫不全症には、細分類54.後天性免疫不全症候群（HIV感染によるものに限る。）及び55.後天的な免疫系障害による免疫不全症がある。細分類55.後天的な免疫系障害による免疫不全症には、後天的な遺伝子変異により起きる免疫不全症と、後天的に産生される自己抗体による免疫不全がある。

現在までに報告されている等をもとに、それぞれに特徴的な臨床像と所見をまとめ、診断基準を策定した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断にあたっては、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をし、遺伝カウンセリングの必要性についても考慮する。

C. 研究結果

下記について検討し、別途添付文書に示されるような診断基準を策定した。

- 1) 各疾患概要
- 1) 後天的な遺伝子変異によるもの
 - a) 自己免疫性リンパ球増殖症（ALPS）
 - b) RAS関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患（RALD）
- 2) 後天的な自己抗体産生によるもの
 - a) 慢性皮膚粘膜カンジダ症
 - b) 成人発症型免疫不全症
 - c) 反復性皮膚疾患

d) 肺胞蛋白症（PAP）

e) 後天性血管性浮腫（AAE）

ALPSはアポトーシス（細胞死）の障害によりリンパ球増殖をきたし、リンパ節腫脹や肝脾腫、自己免疫疾患を示す症候群で種々の原因遺伝子が同定されている。そのうち、体細胞変異によるALPS-sFASが知られている。

RALDはALPS関連疾患で、ALPSと同様の症状を示し、*KRAS*又は*NRAS*の体細胞変異による。

慢性皮膚粘膜カンジダ症は、皮膚、爪、粘膜などの再発性、難治性カンジダ感染を特徴とする原発性免疫不全症候群である。この中に、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症；autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)があり、IL-17A、IL-17F、IL-22、IFN- α 、 ω に対する自己抗体が原因とされている。原因として*AIRE*異常が同定されている。

成人発症型免疫不全症は、インターフェロン（IFN）- γ に対する自己抗体により免疫不全状態を呈する疾患である。非定型抗酸菌、結核菌感染又は他の日和見感染症が多く認められる。

反復性皮膚疾患は、IL-6に対する自己抗体により起こる免疫不全状態を呈する疾患で、現在までに3例の報告がある。ブドウ球菌等に対する感受性が増加し、反復して蜂巣炎や膿瘍等の皮膚疾患を起こす。重篤な感染症に罹患するものの、CRP上昇等の炎症反応は認められない。

PAPは、サーファクタントの生成又は分解過程の障害により、肺胞腔や終末細気管支内にサーファクタント由来物質の異常貯留を来す疾患の総称である。自己免疫性PAPでは、マクロファージの成熟に必要な顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する中和

自己抗体が肺胞マクロファージ、好中球の機能障害を引き起こし、サーファクタントの分解が障害されるため、肺胞内にサーファクタントが貯留する。

AAEは、皮膚、気道、消化管などに反復する局所的な血管性浮腫である。低悪性度のリンパ増殖性疾患（低悪性度悪性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、M蛋白血症）に伴うもの（Type1）と、C1インヒビター（C1INH）に対する自己抗体の出現（Type2）によるものがある。

2) 診断方法

診断は、体細胞における遺伝子変異の証明や、自己抗体の測定による。

1) 後天的な遺伝子変異によるもの

体細胞における遺伝子変異の証明による。

a) ALPS

*FAS*の体細胞（double negative T細胞）における変異

b) RALD

*NFAS*又は*KRAS*の体細胞における変異

2) 後天的な自己抗体産生によるもの

自己抗体の測定による。

a) 慢性皮膚粘膜カンジダ症

IL-17やIL-22に対する自己抗体

b) 成人発症型免疫不全症

IFN- γ に対する自己抗体

c) 反復性皮膚疾患

IL-6に対する自己抗体

d) 肺胞蛋白症（PAP）

GM-CSFに対する自己抗体

e) 後天性血管性浮腫（AAE）

C1インヒビターに対する自己抗体

D. 考察

成人発症型免疫不全症や反復性皮膚疾患など、世界的に珍しく、本邦ではほとんど認められていない疾患が含まれるため、診断に難渋する可能性が否定できない。

また、診断に必要な自己抗体の測定等が商業ベースで困難であることが予想される。具体的な診断スキームの策定が必要と考えられる。

E. 結論

後天的な免疫系障害による免疫不全症の診断基準案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

「慢性移植片対宿主病」の診断基準の作成について

研究分担者	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
	森尾 友宏	東京医科歯科大学大学院・発生発達病態学分野
	有賀 正	北海道大学小児科
	笹原 洋二	東北大学医学部小児科
	原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
	野々山恵章	防衛医科大学校小児科学講座
研究協力者	関中 悠仁	防衛医科大学校小児科学講座

研究要旨

慢性移植片対宿主病は造血幹細胞移植後に発症し、多岐に渡る臨床症状を来す。本研究ではエビデンスレベルの高い論文・データ、国内外のガイドライン等を検討し、分担してその特徴的な臨床像と所見をまとめ、診断基準・重症度について検討した。

A. 研究目的

本研究では慢性移植片対宿主病について、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。

B. 研究方法

移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) は同種造血幹細胞移植 (骨髄、末梢血、臍帯血移植) に伴う合併症の一つであり、ドナー (造血幹細胞提供者) のリンパ球が、免疫応答によってレシピエントの臓器を攻撃することによって起こる症状の総称である。

従来、移植後100日 (day100) 以降に生じるGVHDが慢性GVHDとされていたが、2005年米国のNIHが主催したワーキンググループによって大幅な改定が提案され、2008年に造血幹細胞移植学会から、慢性GVHDは発症時期を問わずに一定の診断基準に従って診断することが提唱されている。

上記のガイドラインは、主として血液疾患への造血幹細胞移植後に発症する慢性GVHDについて検討されたものであるが、本研究では上記に加えて原発性免疫不全症への造血幹細胞移植後のGVHDについて検討し、ガイドラインが適当であるかを検討した。

これらのガイドライン検討にあたっては、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) 臨床症状

各種臓器(皮膚、爪、頭皮、体毛、口腔、眼球、生殖器、消化器、肺、筋・関節)について、Diagnostic clinical sign(その所見単独で慢性GVHDと診断できるもの)、Distinctive manifestation(慢性GVHDに特徴的であるが臨床所見だけでは診断価値がなく、組織学的、画像所見などにより証明され、他疾患が否定される場合に診断できるもの)を示した。

2) 重症度判定

全身状態(Performance Status)や各臓器の症状をスコア化し、これを基に、重症度が軽症、中等症、重症に分類される。

3) 原発性免疫不全症移植後GVHD

上記の臨床症状及び重症度は原発性免疫不全症への造血幹細胞移植後についても同様に認められた。

D. 考察

既存のガイドラインは主として血液疾患への造血幹細胞移植後について検討されたものであったが、原発性免疫不全症の移植後のGVHDについて検討し、上記のガイドラインは同様に適応可能であると考えられた。

慢性GVHDの研究目的のガイドラインとしては充分と考えられるが、実臨床では、症状が揃って明確に診断される前に早期治療が開始されることも多く、次年度以降の検討ではより早期の診断・治療という診療上の要請にも応えられる項目も追加していく必要があると考えられた。

E. 結論

慢性移植片対宿主病の診断及び重症度判定のためのガイドライン策定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

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
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

PIDJデータベースに今年度登録された原発性免疫不全症患者601例の疫学的解析 および当科に紹介された原発性免疫不全症患者164例についての解析

研究分担者：今井耕輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学講座）

研究要旨

2004年の1年間で、PIDJネットワークを通して、601例の原発性免疫不全症疑い症例が研究班分担施設に紹介された。これは、全国で1日に1.64例の新規原発性免疫不全症患者が発生していることを示しており、昨年の1.1倍となる。2014年末現在、総計3386例がPIDJデータベースに登録されている。これは、人口10万人あたり、2.66例であり、依然欧州諸国と比べ約半数にとどまっている。疾患分類別では、自己炎症性疾患が238例（40%）と最多であり、昨年の1.27倍となっている。また、自己炎症性疾患を含まない欧州免疫不全症学会疾患登録とは異なっている。次に多いのが免疫調節異常症73例（12%）であり、昨年から比べ倍増した。以下、免疫不全症を呈する症候群67例（11%）、
食食細胞異常症57例（9%）抗体産生不全症55例（9%）と続き、複合免疫不全症、自然免疫不全症、補体欠損症は少数であった。分類不能例が71例（12%）と増加していた。また、当科に紹介された患者164例について、10カラーフローサイトメトリー（FACS）による表面抗原分析、TREC、KRECによるT細胞、B細胞の新生能評価の後、121例（32.2%）に遺伝子解析を行い、15遺伝子に39例（32.2%）について確定診断に至った。

A. 研究目的

平成18年度から、厚生労働省原発性免疫不全症候群に関する調査研究班（以下、研究班）は、基礎免疫学研究施設である理化学研究所免疫アレルギー科学総合センター（以下、RCAI）、ゲノム解析施設であるかずさDNA研究所と共同研究を開始し、臨床情報の中央化、臨床検体解析／保存の中央化、遺伝子解析の中央化、を通し、臨床診断、治療のみならず、基礎免疫学へも貢献する枠組みを開始した。そのハブとなるシステムが、PIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan）である。今年度の研究では、平成26年（2014年）中にPIDJに登録された症例について疫学的に検討した。

また、当科に紹介される患者については、10カラーフローサイトメトリー（FACS）による表面抗原分析により効果的に診断する方法について開発し、遺伝子診断につなげることを目的とした。

B. 研究方法

全国の一般病院の医師が免疫不全症を疑い、専門医の解析、アドバイスを得たい場合、患者の同意取得後、臨床情報情報をPIDJデータベースに登録する。患者IDは匿名化されており、個人情報保護されている。

研究班では、登録された情報をもとに、疫学解析を行った。また、主治医から病態解析、遺伝子解析の依頼があった場合、主治医が指定した研究班施設にて、患者同意取得後、検体解析を行った。得られたDNAは理化学研究所に送付し、一部保存の後、かずさDNA研究所にてDNA構造解析（シーケンシング）を行った。結果については、研究班施設に報告し、病原性の有無等を勘案の後に、主治医施設へ報告している。

東京医科歯科大学小児科に紹介のあった患者については、BD LSR Fortessa セルアナライザーを用いたFACS解析およびT細胞受容体遺伝子再構成断片（TREC）、免疫グロブリンκ遺伝子再構成断片（KREC）によるスクリーニングを行い、候補遺伝子解析に利用した。

C. 研究結果

本年度、PIDJネットワークを通して、601例の原発性免疫不全症疑い症例が紹介された（別図1）。これは、全国で1日に1.64例の新規原発性免疫不全症患者が発生していることを示しており、昨年度の1.27倍となる。2014年末現在、総計3386例がPIDJデータベースに登録されている。これは、人口10万人あたり、2.66例であり、依然欧州諸国と比べ約半数にとどまっている。

疾患分類別では、自己炎症性疾患が238例(40%)と最多であり、昨年の1.27倍となっている。また、自己炎症性疾患を含まない欧州免疫不全症学会疾患登録とは異なっている。次に多いのが免疫調節異常症73例(12%)であり、昨年から比べ倍増した。以下、免疫不全症を呈する症候群67例(11%)、食細胞異常症57例(9%)抗体産生不全症55例(9%)と続き、複合免疫不全症、自然免疫不全症、補体欠損症は少数であった。分類不能例が71例(12%)と増加していた(別図2)。

比較的複合免疫不全症が少ない結果となっているが、分類不能免疫不全症(CVID)の中にTREC低値、すなわちT細胞新生能の低い亜群があることが判明しており、また一部に自己炎症症状を呈するT細胞機能不全症があることも分かっていることから、今後、紹介例全症例について、TREC解析を行いスクリーニング検査とする予定である。

また、全体の中で成人例が42%(1429例)をしめている(別図3)。内科からの紹介も多くあり、成人期への移行症例および成人期での診断症例の存在からも、今後内科での取組が重要となると考えられる。

施設別としては、京都大学へ223例(37%)、東京医科歯科大学へ164例(27%)が紹介されていた。京都大学は自己炎症性疾患(163例)と免疫調節異常症(39例)を足すと90%をしめる(別図4、別図5)。

東京医科歯科大学小児科には、獲得免疫系の原発性免疫不全症(食細胞異常、自然免疫、補体異常症以外の分類)が比較的均等に紹介され、10カラーFACSおよびTREC、KREC解析を行った。当科では、抗体産生不全症が21%を占め、複合免疫不全8%、免疫不全症を呈する症候群20%を加え、全体の半数に達する。その中から、候補遺伝子解析により、40例(33%)の遺伝子診断ができた(別表1)。4例のX連鎖重症複合免疫不全症(γ C欠損症)、3例のX連鎖無ガンマグロブリン血症(BTK異常症)、3例のWiskott-Aldrich症候群(WAS)、3例の毛細血管拡張性運動失調症、2家系4例のMuckle-Wells症候群(NLRP3異常症)、2例の家族性地中海熱、2例の高IgE症候群1型、本邦2例目のLRBA異常症、4例のPIK3CD異常症、および本邦初のPIK3R1異常症、本邦最年少のX連鎖リンパ増殖症(XLP)2型(XIAP異常症)に加え、各1例の、XLP1型(SH2D1A異常症)、X連鎖慢性肉芽腫症(gp91phox異常症)、X連鎖外胚葉異形成症(NEMO異常症)、慢性皮膚粘膜カンジダ症(STAT1異常症)を同定し、治療方針の決定に役立った(表1)。今後、こうした既知遺伝子の遺伝子診断に関しては、先進医療あるいは保険適用を視野に入れて検討したい。また、次世代シーケンサーを用いた解析も有用である可能性があり、引き続き検討していきたい。

D. 考察

PIDJネットワークを通じた症例の紹介および登録は7年間恒常的に増加しており、全国で少なくとも1日1.64例の免疫不全症(疑い例を含む)患者が発生していることが明らかになった。もちろん、このネットワークでカバーされている症例は国内発生症例の一部であると考えられる。諸外国での登録数からは、たとえばフランスでは人口10万人あたり4.4例であり、日本での現在の登録数は人口10万人あたり2.66例であるため、他の諸外国(ノルウェー、スペイン、イスラエル、アイルランド、オーストラリアなど)と比べ1/2程度の登録数である。今後も国民への周知活動を通して、早期診断、早期治療による患者の予後改善に努めるべきであると考えられる。さらに前述の諸外国のデータは自己炎症性疾患を含んでいないものが多く、日本では1/3を自己炎症性疾患(疑い)が占めているため、さらに古典的な免疫不全症が見逃されていると考えられる。今後、遺伝子解析結果と結びつけ、現在行っている予後調査および小児慢性特定疾患データを用いた疫学解析と組み合わせ、日本における原発性免疫不全症の疫学について検討したい。

候補遺伝子解析は、約30%の同定率であり、ほぼ一定している。同定に至った例は、FACSを用いた原因遺伝子産物の解析が役に立った例も多く、X連鎖性のPIDが多いのも特徴である。FACSでは正常に染まっていたものの、機能喪失と考えられるアミノ酸置換(ミスセンス変異)を持つ症例もあり、蛋白発現解析と遺伝子解析の両方の必要性、さらにはphosflowなどを用いた機能解析の必要性が示唆された。今年度も、アミノ酸の置換を伴わない新規変異によるスプライス異常を伴ったXSCIDを発見した(2014MK001)。

今後、cDNAによる変異解析やCNV(copy number variation)を効率よく見出すことができる方法の開発の必要も示唆された。また、より効率的な遺伝子解析方法として、次世代シーケンサーによるアンプリコンシーケンスを用いた方法をSCID症例について、防衛医大小児科との共同研究により検討し、有効性が確認できた。疾患関連遺伝子のexon部分のみを濃縮するチップの利用も検討中である。

10カラーを用い、少量サンプルから解析可能であるFACS解析法も引き続き開発を行った。Activated PI3K異常症(APDS)1型(PIK3CD異常症)、2型(PIK3R1異常症)においては、濾胞性ヘルパーT細胞(CXCR5+CD45RO+CD4+CD3+T細胞)が増加していること、移行B細胞(CD24++38++CD19+B細胞)が増加していることを見出し、迅速な診断に繋

がることが明らかになった。

E. 結論

2014年のPIDJデータベース登録患者601例について、各病型の頻度等について解析を行った。自己炎症性疾患が40%をしめていた。約1/3が集まる東京医科歯科大学での確定診断率は約30-40%であり、迅速な確定診断のための解析法の確立が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh TW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutations in the IgM switch region in human B cells. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 134:411-419.e1
- 2) Kracker S, Curtis J, Ibrahim MAA, Sediva A, Salisbury J, Campr V, Debré M, Edgar JD, Imai K, Picard C, Casanova JL, Fischer A, Nejentsev S, Durandy A Occurrence of B-cell lymphomas in patients with Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ syndrome (APDS) *J Allergy Clin Immunol* (2014) 134:233-236
- 3) Zahn A, Eranki AK, Patenaude AM, Mehtot SP, Fifield H, Cortizas EM, Foster P, Imai K, Durandy A, Larijani M, Verdun RE, Di Noia JM. Activation induced deaminase C-terminal domain links DNA breaks to end protection and repair during class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2014) 18:E988-97
- 4) Oshima K, Albert MH, Bittner TC, Filipovich AH, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz KR, Casper JT, Notarangelo LD, Ochs HD, Nonoyama S. Hematopoietic stem cell transplantation for X-linked thrombocytopenia with mutations in the WAS gene. *J Clin Immunol* (2015) 35:(1)15-21
- 5) Nakatani K, Imai K, Imai K, Shigeno M, Sato H, Tezuka M, Okawa T, Mitsui N, Isoda T, Isoda T, Tomizawa D, Tomizawa D, Takagi M, Takagi M, Nagasawa M, Nagasawa M, Kajiwara M, Kajiwara M, Yamamoto M, Arai A, Miura O, Kamae C, Nakagawa N, Nakagawa N, Honma K, Nonoyama S, Nonoyama S, Mizutani S, Mizutani S, Morio T, Morio T. Cord blood transplantation is associated with rapid B-cell neogenesis compared with BM transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1155-61.
- 6) Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, 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* (2014) 59:545-8.
- 7) 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.* (2014)15:86-90
- 8) Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo JP, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* (2014) 34:204-11.
- 9) 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.* (2014) 56:510-4
- 10) 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.* 2014;24(3):200-2.
- 11) 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* (2014) 34,58-67
- 12) 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, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis

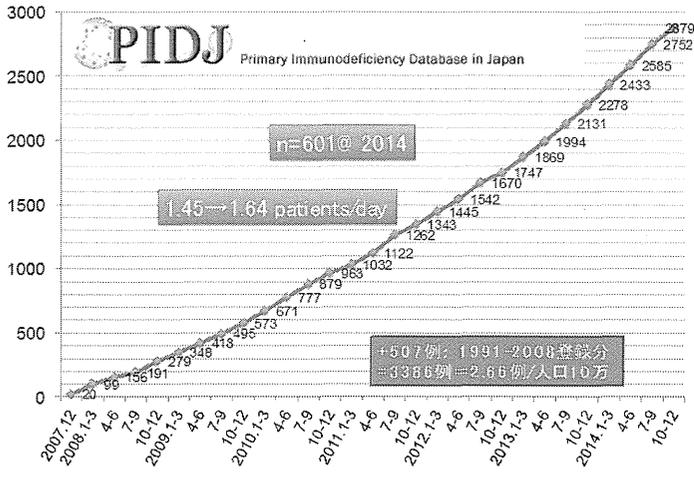
- S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Leukoc Biol* (2014) 95: 667-676
- 13) 今井 耕輔 免疫系overview 免疫不全症との対応を含めて 小児内科 (2014) 46(10): 1454-1458
- 14) 高島 健浩, 今井 耕輔, 森尾 友宏 ヒト免疫担当細胞サブセット解析の標準化小児内科 (2014) 46(10):1539-1544
- 15) 本間 健一, 今井 耕輔, 野々山 恵章 これからの原発性免疫不全症の新生児マスキリーニングについて 小児内科 (2014) 46(10):1535-1538

2. 学会発表

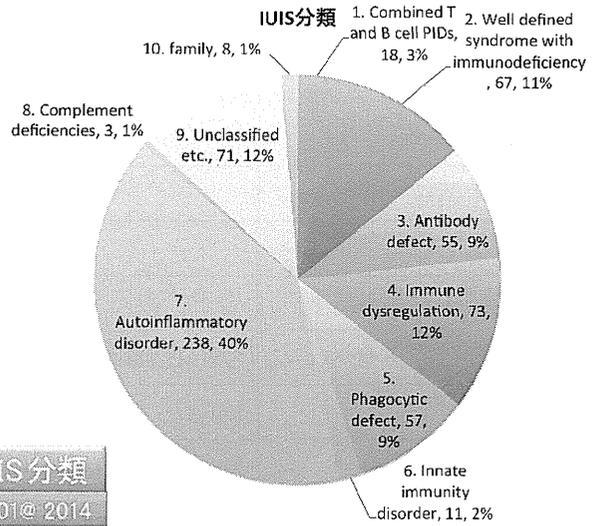
- 1) Imai K, Okawa T, Miyawaki R, Takashima T, Mitsuiki N, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwarara M, Ozaki Y, Imai T, Wada T, Okada S, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantations for severe chronic mucocutaneous candidiasis due to gain of function mutations in STAT1. 2014. ESID/EBMT Inborn Errors Working Party Conference
- 2) Imai K, Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Mitsuiki N, Takashima T, Okano T, Aoki Y, Kimoto F, Inoue M, Iwasaki F, Kaneko T, Waragai T, Sano H, Kikuta A, Morio T, Nonoyama S, Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-delta syndrome. Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-delta syndrome. 2014. 10. 30. 16th Biennial Meeting of the European society for immunodeficiencies
- 3) Imai K, Horikoshi Y, Kato K, Yabe H, Nonoyama S, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in Japan: 1974-2010. . 4th annual scientific workshop of primary immunodeficiency treatment consortium (PIDTC)
- 4) Imai K, Kanegane H, Yamada M, Takada H, Ariga T, Kobayashi M, Rojavin M, Bexon M, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T. Safety, Tolerability, and Efficacy Of Hizentra In Japanese Patients With Primary Immunodeficiency Over 48 Weeks. 2014 Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
- 5) 今井耕輔. シンポジウム14 ヒト免疫異常症における免疫担当細胞亜群解析の標準化. 2014. 4. 26. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会
- 6) 今井耕輔. 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植. 第10回PBC研究会
- 7) 今井耕輔. 皮下注用免疫グロブリン製剤ハイゼントラによる 免疫グロブリン補充療法. 第56回小児血液・がん学会ランチョンセミナー
- 8) 今井耕輔. 皮下注ガンマグロブリン療法について. 第5回関東甲越免疫不全症研究会

G. 知的所有権の出願・取得状況

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。



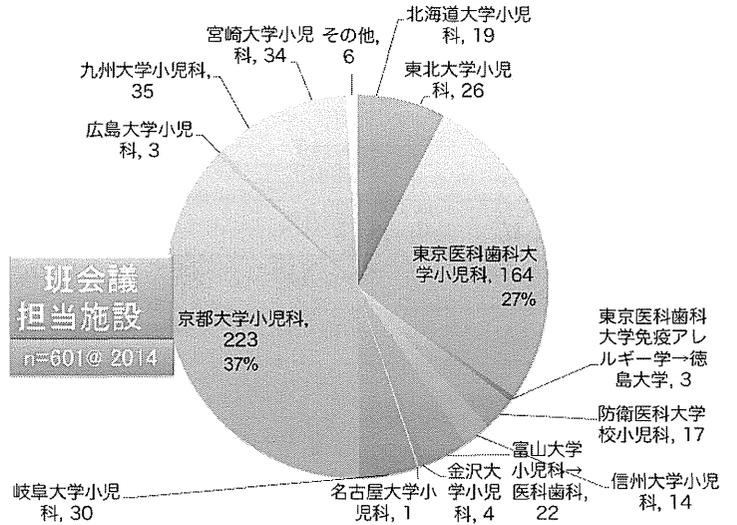
別図1：PIDJ登録患者の推移



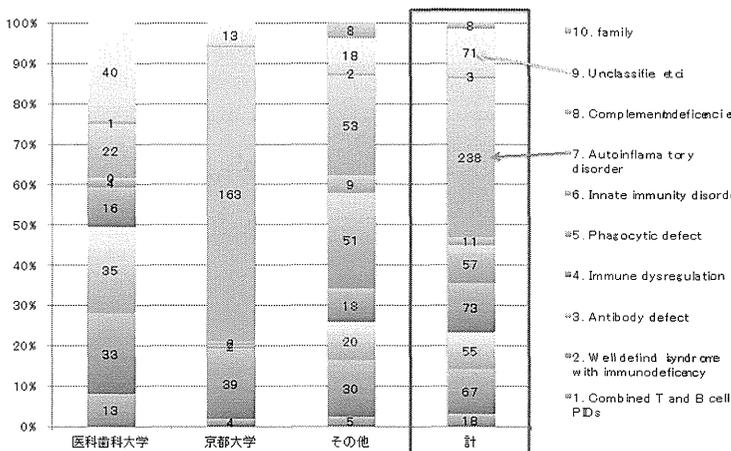
別図2：国際分類によるPIDJ登録患者の内訳



別図3：PIDJ全登録例における成人例と小児例の割合



別図4：各大学への紹介患者の内訳



別図5：各大学への紹介患者のIUIS分類ごとの内訳

分類	遺伝子名	2013 ()内は保因者	2014 ()内は保因者
紹介例数		160	164
遺伝子解析例数		110 (68.8%)	121 (73.8%)
遺伝子診断確定例	合計	49 (44.5%)	40 (33.0%)
複合免疫不全	γ C (IL2RG)	2 (1)	4 (2)
	RAG2	1	0
	Artemis (DCLRE1C)	1	0
	LIG4	1	0
症候群を伴うPID	WAS	6	3 (1)
	ATM	2 (1家系)	3
	STAT3	7	2
	CHD7	1	0
抗体産生不全	BTK	3	3 (1)
	CD40L	2	0
	LRBA	1	1
	PIK3CD	11	4
	PIK3R1	0	1
免疫制御異常	SAP (SH2D1A)	0	1
	XIAP (BIRC4)	0	1
食細胞異常	gp91phox (CYBB)	(2)	1
	p67phox (NCF2)	1	(2)
	ELA2	1	0
自然免疫不全	NEMO (IKBKG)	1	1
	STAT1	2	1
自己炎症性疾患	MEFV	1 (homo)	2
	CIAS1 (NLRP3)	2	4 (2家系)

別表1: 東京医科歯科大学小児科への紹介患者における遺伝子確定診断の内訳

TREC 測定による新生時マススクリーニングの確立

研究分担者 小野寺雅史 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部部長

研究要旨

原発性免疫不全症は、免疫系の異常により生下時より病原体に対して易感染性を示す疾患群であり、特に、重症複合免疫不全症（SCID）は根治的治療である造血幹細胞移植を行わないと、生後1歳までに死亡する重篤な疾患である。このため、重症感染症罹患前の診断は、患者の生命予後を大きく改善することから、発症前あるいは早期診断法の確立は急務であり、これに対し胸腺での未熟T細胞新生時に生ずるTRECをろ紙血を用いて測定する新生児マススクリーニン（NBS）が欧米を中心に精力的に進められている。本研究では、原発性免疫不全症患者の早期診断を可能にするNBSの本邦での導入を検討するために、その系の確からしさを含め、当センター病院においてTRECによるNBSの導入を試みる。

A. 研究目的

小児難治性疾患である重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency: SCID）は、T細胞の分化障害を根幹とし、これに伴ってB細胞やNK細胞の異常が出現する。このため、患者は生下時より重度のウイルスや細菌、真菌感染症に罹患し、迅速な確定診断と造血幹細胞移植が施行されない場合は患者は死に至る。さらに、感染予防としてのBCGやロタワクチン接種は、逆に患児に重篤なワクチン感染症を引き起こすことがあり、早期の診断法の確立が求められる。

現在、SCIDの早期診断法としてPCRによるTREC（T-cell receptor excision circles）測定が行われているが、このTRECはT細胞がその膜表面上にT細胞受容体（T cell receptor: TCR）を発現させるためTCRの変領域であるvariable region（V）、diversity region（D）、Joining（J）遺伝子の再構成を行う際に出現する環状DNAのことで、その存在は胸腺中のT細胞新生を示している。すなわち、SCID患者ではT細胞の新生が起らずTRECは検出できない。実際、このTREC測定による新生児マススクリーニング（NBS）が米国ウィスコンシン州で行われ、20万人の新生児のうち5名のSCID患者を診断したと報告されてい

る（J Allergy Clin Immunol. 124: 522-527, 2009）。このように、欧米ではこれらSCIDに対するNBSの導入が積極的に進められているが、本邦では診断法としては利用されているが、NBSとしては行われていない。そこで、本研究では、原発性免疫不全症患者の早期診断を可能にするNBSの本邦での導入を検討するために、その系の確からしさを含め、当センター病院においてTRECによるNBSの導入を試みる。

B. 研究方法

1. 解析検体は米国CDCが提供する試験品（DBS）とSCIDと診断している患者から得られたろ紙血
2. ろ紙血からのサンプル調整とPCR
 - 1) dry blood spot（DBS）より3.2mmのろ紙（約3μl程度の血液）
 - 2) Purification kit（QIAGEN）にてDNAを回収
 - 3) final solution 20μl
 - 4) 99°Cでdenaturing後、Master mix（Roche）にてPCR
95°C 5min、95°C 10sec、60°C 30sec、72°C 1min x45times、50°C 30sec
 - 4) βアクチンを内部コントロールとして増幅

させ、定量はコントロールプラスミドによる検量線により行う。

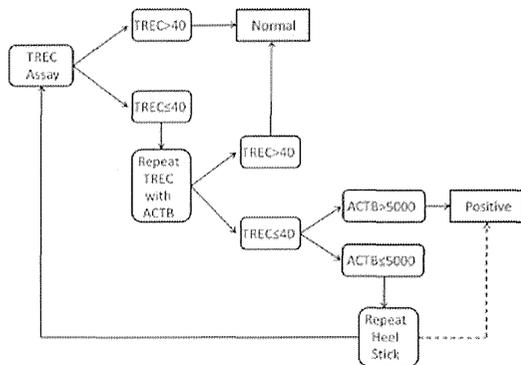
(倫理面への配慮)

これら一連の実験については施設内の倫理審査委員会の承認を受けている。また、得られたデータの管理に関しては連結可能匿名化し、個人情報保護法を遵守して行っている。

C. 研究結果

1. CDCより送られた試料は5検体であり、その測定結果に関するアルゴリズムは以下と通り。

- 1) TREC > 40 正常
- 2) TREC < 40 再検
 - (1) ACTB > 5000 陽性
 - (2) ACTB < 5000 検体不備



2. CDCより送られた検体の測定結果

番号	解析	Copy数	結果	判定
214R1	TREC	317	Normal	No follow up
	ACTB	92,000		
214R2	TREC	N.D.	Positive (SCID?)	Follow up required
	ACTB	31,400		
214R3	TREC	227	Normal	No follow up
	ACTB	84,667		
214R4	TREC	N.D.	DAF	Follow up required
	ACTB	2,820		
214R5	TREC	211	Normal	No follow up
	ACTB	82,000		

送られてきた5検体に関して、正しく評価することができた。

3. SCID患者の測定結果

ADA欠損症患者から得られたろ紙血を用いてTRECを測定したところ、PEG-ADA使用前で感度以下、PEG-ADA治療後2年目で43.6の測定値を得た。

D. 考察

T細胞受容体(TCR)のα鎖の可変領域はvariable region (V)とjoining region (J)の二領域から構成され、また、同一遺伝子上にTCRδ鎖があり、TCRα鎖の再構成の際にこの配列が環状DNA(signal joint TREC:sjTREC)として切り出される。このため、TRECは以前よりSCIDを疑う症例の診断に利用され、その有用性から2008年より米国ウィスコンシン州にて新生児のろ紙血を利用した、パイロットスクリーニングが開始された。ウィスコンシン州のデータでは、2011年4月までに述べ243,707人の出生児を対象にTRECを測定し、11人の原発性T細胞減少症を特定し、うち4人がその後の遺伝子診断でSCIDと確定診断された。その他の州を合わせた合計7州の報告では、961,925人のうち、60人のT細胞減少症が同定され、かつ20人がSCIDとの診断を受けている。すなわち、約5万人に1人の割合で発見されており、我が国の推計有病率ともほぼ一致する。このことはTRECによるSCIDスクリーニングが、その有効性において優れていることを示している。

今回、我々は、これらTRECによるNBSを当センターに導入するためにTREC測定の確からしさを米国CDCから提供された検体を測定することで検証した。その結果、正常検体、SCID検体ならびに試料不良と思われるDNA amplifying failure (DAF)試料を分類することが可能であった。また、ADA欠損症患者から得られた検体では、酵素補充量であるPEG-ADA治療前のTREC陰性と使用后2年目のTREC陽性の結果を得、PEG-ADAによる胸腺でのT細胞新生を評価することがで

きた。以上のことから、今回の研究で確立したろ紙血を用いた TREC 測定系は信頼性の高いもとの判断でき、実際、NBS において使用后、破棄されたろ紙血を用いた TREC 測定においても TREC/ACTB に強い正の相関関係を認めた。

現在、当センター倫理委員会の承認の下、当センターにて出産する新生児の TREC を測定し、その確からしさをより多くの検体を用いて検証しようと努めている。

E. 結論

- ・ 本研究で確立した TREC 測定系は一定の確からしさを有して TREC 測定することが可能であった。
- ・ ADA 欠損症患者において PEG-ADA の使用により TREC が上昇したことから、胸腺における T 細胞新生が回復したことが示された。
- ・ 健常新生児においても TREC は一定の確からしさを有して測定することが可能であった。
- ・ 今後は当センターにおいて出産する新生児の TREC を測定し、大量検体測定における系の確からしさを検証し、最終的には本邦における SCID のための TREC 測定による NBS の導入に繋げる。

F. 研究発表

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. Immunology* 193: 4880-4887, 2014.
2. Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Nakazawa Y, Goto F, Uchiyama T, Higuchi M, Maekawa T, Tamura E, Nagasaka S, Hojo M, Onodera M: Interstitial lung disease with multiple microgranulomas in chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 34: 933-940, 2014.
3. 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 J* 33: 1183-1185, 2014.
4. Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Hamano K, Kanazawa H, Fukuda A, Kawai T, Onodera M, Nakazawa A, Kasahara M: Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients with acute liver failure after liver transplantation. *Pediatrics Transplantation* 18: 860-867, 2014.
5. Katsuya Y, Hojo M, Kawai S, Kawai T, Onodera M, Sugiyama H: Chronic granulomatous disease with pulmonary mass-like opacities secondary to hypersensitivity pneumonitis. *J Med Case Rep* 8: 242, 2014.
6. Lai CY, Yamazaki S, Okabe M, Suzuki S, Maeyama Y, Iimura Y, Onodera M, Kakuta S, Iwakura Y, Nojima M, Otsu M, Nakauchi H: Stage-specific roles for Cxcr4 signaling in murine hematopoietic stem/progenitor cells in the process of bone marrow repopulation. *Stem Cells* 32: 1929-1942, 2014.
7. Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J: Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 49:702-714, 2014.
8. Akagi K, Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Arai K, Harayama S, Oana S, Onodera M: A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis. *J Pediatr Hematol Oncol* 36: e169-172, 2014.
9. Takeda K, Nakazawa Y, Komuro H, Yamamoto M, Shoji K, Morita K, Miyairi I, Katsuta T, Ohya Y, Ishiguro A, Onodera M: Augmentation of anti-tubercular therapy with interferon γ in a patient with dominant partial interferon γ . *Clinical Immunology*. 151: 25-28, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

原発性免疫不全症遺伝子診断の検討

研究分担者 小原 収 かずさDNA研究所 副所長

研究要旨

臨床情報の蓄積と原発性免疫不全症の確定診断を進めるために、本研究班からの臨床情報蓄積と研究班員から依頼された確定診断に向けた遺伝子解析を実施した。それらの結果を依頼研究班員にフィードバックし、それぞれの免疫不全症の診断基準の設定のための基盤情報の蓄積に貢献した。

A. 研究目的

多様な臨床的な症状を呈する原発性免疫不全症の確定診断には、遺伝子検査が汎用される。今回、種々の原発性免疫不全症の診断基準を確定する事を目的として、原発性免疫不全症の原因となることが分かっている既知遺伝子の遺伝子解析依頼を本研究班全体から受け入れ、その結果をフィードバックすることにより、確定診断の実現に資する情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

原発性免疫不全症の原因となる事が既知である遺伝子に対して、その遺伝子がタンパク質をコードするエクソンとそのエクソン・イントロン境界配列を DNA シーケンシング法により解析した。解析結果は本研究班分担研究者に報告し、その評価は各分担者が行う形で進めた。ABI3130/3730 キャピラリーシーケンサー (Life Technologies, Applied Biosystems®) での解析を基本とするが、依頼遺伝子数が増えた場合には、次世代シーケンサー (Roche, GS Junior; Illumina, MiSeq) を用いたパネル診断での対応も行った。

(倫理面への配慮)

本研究での解析検体は、それぞれの研究分担者において同意書へのサインなどをいただいております。本研究分担者には匿名化された検体 ID のみが通知される。この遺伝子解析に関しては、すべての関係する機関でヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則った研究であることを倫理審査委員会で承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

今年度は12月末の時点で本研究班の分担研究者から358症例の解析依頼を受け、解析した述べ遺伝子数は1500を越えた。このペースはこれまでの解析症例数を大きく上回っており、本研究班において活発に確定診断に向けた取り組みがなされている事が見受けられた。この作業効率向上には次世代シーケンサーシステムの導入が大きく貢献していた。表1に、今年度12月までの解析遺伝子とそれぞれの解析症例数のリストを示す。

表1. 平成26年度（12月時点）解析遺伝子状況

遺伝子名	解析数	遺伝子名	解析数	遺伝子名	解析数
<i>ACP5</i>	5	<i>IKBK</i>	24	<i>RAG1</i>	1
<i>ADAR</i>	5	<i>IL10</i>	5	<i>RAG2</i>	1
<i>AICDA</i>	1	<i>IL10RA</i>	8	<i>RBCK1</i>	1
<i>AIRE</i>	3	<i>IL10RB</i>	8	<i>RECQL4</i>	3
<i>ATM</i>	2	<i>IL12B</i>	5	<i>RNASEH2A</i>	5
<i>BTK</i>	7	<i>IL12RB1</i>	18	<i>RNASEH2B</i>	5
<i>C3</i>	1	<i>IL1RN</i>	69	<i>RNASEH2C</i>	5
<i>C9</i>	1	<i>IL21R</i>	1	<i>SAMHD1</i>	5
<i>CARD11</i>	2	<i>IL2RG</i>	4	<i>SH2D1A</i>	47
<i>CASP10</i>	4	<i>IL7R</i>	1	<i>STAT1</i>	21
<i>CASP8</i>	3	<i>IRF8</i>	19	<i>STAT3</i>	15
<i>CD19</i>	2	<i>ISG15</i>	17	<i>STAT5B</i>	3
<i>CD27</i>	1	<i>ITK</i>	48	<i>STX11</i>	45
<i>CD40LG</i>	3	<i>JAK3</i>	1	<i>STXBP2</i>	45
<i>CD46</i>	1	<i>KRAS</i>	2	<i>TBK1</i>	1
<i>CD81</i>	3	<i>LCK</i>	1	<i>TBX1</i>	1
<i>CFB</i>	1	<i>LIG4</i>	1	<i>THBD</i>	1
<i>CFH</i>	1	<i>LPIN2</i>	1	<i>TICAM1</i>	1
<i>CFI</i>	1	<i>LRBA</i>	5	<i>TLR3</i>	1
<i>CHD7</i>	1	<i>MAGT1</i>	1	<i>TMC6</i>	1
<i>CR2</i>	2	<i>MEFV</i>	135	<i>TMC8</i>	1
<i>CTLA4</i>	1	<i>MS4A1</i>	2	<i>TNFRSF11A</i>	1
<i>CXCR4</i>	1	<i>MVK</i>	96	<i>TNFRSF13B</i>	2
<i>CYBA</i>	1	<i>NCF1</i>	3	<i>TNFRSF13C</i>	3
<i>CYBB</i>	21	<i>NCF2</i>	2	<i>TNFRSF1A</i>	107
<i>DCLRE1C</i>	1	<i>NCF4</i>	1	<i>TNFSF12</i>	1
<i>DNMT3B</i>	1	<i>NFKB2</i>	4	<i>TRAF3</i>	1
<i>DOCK8</i>	8	<i>NFKB1A</i>	2	<i>TRAF3IP2</i>	1
<i>ELANE</i>	7	<i>NLRP12</i>	69	<i>TREX1</i>	5
<i>FADD</i>	3	<i>NLRP3</i>	90	<i>TYK2</i>	8
<i>FAS</i>	5	<i>NOD2</i>	85	<i>UNC13D</i>	45
<i>FASLG</i>	4	<i>NRAS</i>	3	<i>UNC93B1</i>	1
<i>FOXP3</i>	1	<i>PGM3</i>	1	<i>UNG</i>	1
<i>GATA2</i>	3	<i>PIK3CD</i>	3	<i>WAS</i>	12
<i>GFI1</i>	4	<i>PIK3R1</i>	4	<i>WIPF1</i>	8
<i>HAX1</i>	5	<i>PLCG2</i>	3	<i>XIAP</i>	54

D. 考察

比較的症候から原因遺伝子が明確に同定できる疾患と、遺伝的な素因を確定診断するのが困難な疾患が明確化してきた。遺伝的検査はもっとも確実な方法であり、その解析処理量も近年著しい向上を見せているので、より多くの候補既知遺伝子が網羅的な遺伝子解析で同定されてくることにより、より高効率に確定診断が実現できると思われる。本研究では探索的な新規原因遺伝子探索は行わなかったが、そうした探索研究も活発に進められており、臨床的に研究成果が活かされるのは間違いないと考えられる。

E. 結論

継続的な遺伝子解析を研究班内で実施する事により、たくさんの症例における遺伝子型と疾患表現型の関連データを蓄積できた。このデータを活用する事により、必ずしも疾患症状からだけでは原因の確定に至れない症例に対しても、遺伝学的な検査によってより高精度・高効率に確定診断できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, Adachi Y, Kojima S, **Ohara O**, Kanegane H. X-Linked Agammaglobulinemia Associated with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Immunol*. 2015 Jan 16. [Epub ahead of print]
2. Mitsuiki N, Yang X, Bartol SJ, Grosserichter-Wagener C, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, van der Burg M, van Zelm MC, **Ohara O**, Morio T. Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. *Int J Hematol*. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print]
3. 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*. 2014;24(3):200-2.

4. Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, Yamakawa S, Nagai T, **Ohara O**, Kaneko H, Kondo N. A complement factor B mutation in a large kindred with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Clin Immunol*. 2014 Aug;34(6):691-5.
5. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, **Ohara O**, Kondo N. Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. *J Clin Immunol*. 2014 Jul;34(5):584-93.

2. 学会発表

1. IgGサブクラス欠損を示したI型高IgE症候群の1例 金子英雄、大西秀典、川本典生、加藤善一郎、船戸道徳、小田紘嗣、小原收、深尾敏幸 第8回日本免疫不全症研究会 2015年1月24日
2. 本邦におけるICF症候群7例の検討 釜江智佳子、加藤環、本間健一、小原收、今井耕輔、久保田健夫、野々山恵章 日本小児科学会 2014年4月11日
3. 間質性肺野病変で発症しDermatopathic Lymphadenitisと診断された慢性肉芽腫症の男児例 鬼頭敏幸、山口悦郎、藤井公人、高橋恵美子、小田紘嗣、小原收、金兼弘和 第56回日本小児血液・がん学会学術集会・第12回日本小児がん看護学術集会 2014年11月28日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

資 料

疾患名： X連鎖重症複合免疫不全症

OMIM 番号： 308380

疾患概要

X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) はX連鎖劣性遺伝の原発性複合免疫不全症である。血球系の細胞で発現する複数のサイトカイン(IL2, 4, 7, 9, 15, 21)受容体のシグナル伝達を担う共通 γ 鎖 (γ C) をコードする *IL2RG* 遺伝子の異常が原因である。 γ Cの機能不全のため、リンパ球の分化異常、機能異常を来す疾患である。蛋白を発現しない典型的な症例では、リンパ球減少、T細胞欠損、NK細胞欠損、B細胞数は正常～増加、低 γ グロブリン血症 (IgG, IgA の低値, IgM 正常値～低値) を示す。通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症し、根治的治療である造血幹細胞移植を行わなければ、生後2年以内に死亡する。

【診断方法】

複合免疫不全症 臨床診断基準

A. 症状・病歴

1. 易感染性を示す。
 - A. 難治性下痢症
 - B. 間質性肺炎
(ニューモシスチス, サイトメガロウイルス, RSウイルスなど)
 - C. 重症あるいは反復性細菌性感染症
 - D. BCG 感染症
 - E. その他の日和見感染症
(真菌感染症、重症ウイルス感染症など)
2. 体重増加不良を示す。
3. 易感染性の家族歴を示す。

B. 検査所見

1. 本人由来 CD3⁺ Tリンパ球数減少
(生後2ヶ月未満 <2000/mm³, 2から6ヶ月未満 <3000/mm³, 6ヶ月から1歳未満 <2500/mm³, 1歳から2歳未満 <2000/mm³, 2から4歳未満 <800/mm³, 4歳以上 <600/mm³)
2. TREC の低値 (<100 copies/ μ gDNA 全血)
3. PHA による芽球化反応がコントロールの30%未満
4. 低ガンマグロブリン血症
5. 胸腺や2次リンパ組織の欠損