

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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

厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等実用化研究事業  
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究

# 平成26年度 合同班会議プログラム

日 時： 平成 27 年 1 月 23 日（金） 10:00 ～ 18:30  
総合討議 18:30 ～

会 場： 品川インターシティ貸会議室 1+2

〒108-6105 東京都港区港南 2-15-4 B1F  
(アクセス・地図は裏表紙をご覧ください)

研究代表者： 野々山 恵章

連絡先： 防衛医科大学校小児科学講座  
〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2  
TEL：04-2995-1621  
FAX：04-2996-5204  
E-Mail：pedsec01@ndmc.ac.jp

研究分担者会議 12:20 ～ 13:30

品川インターシティ貸会議室 6

発表時間は討論も含め 13分/題 となります。

10:00~10:10

開会挨拶

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班  
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班

研究代表者 防衛医科大学校小児科学講座 野々山 恵章

国立保健医療科学院

研究事業推進官

武村 真治

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班  
診断基準案・診療フローチャート等の説明と承認

10:10~10:23 複合免疫不全症 座長 有賀 正

X連鎖重症複合免疫不全症 東京医科歯科大学小児・周産期地域医療学講座 今井 耕輔  
アデノシンデアミナーゼ欠損症 北海道大学医学部小児科学分野 山崎 康博

10:23~10:36 免疫不全を伴う特徴的な症候群 座長 森尾 友宏

Wiskott-Aldrich 症候群 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原 洋二  
高IgE症候群 徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野 峯岸 克行

10:36~10:49 液性免疫不全を主とする疾患 座長 峯岸 克行

X連鎖無ガンマグロブリン血症、分類不能型免疫不全症、高IgM症候群、  
IgGサブクラス欠損症、選択的IgA欠損、特異抗体産生不全症、  
乳児一過性低ガンマグロブリン血症 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 金兼 弘和

10:49~11:02 免疫調節障害 座長 金兼 弘和

Chédiak-Higashi 症候群、X連鎖リンパ増殖症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群  
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科 和田 泰三

11:02~11:15 原発性食細胞機能不全症および欠損症 座長 小野寺雅史

慢性肉芽腫症 宮崎大学小児科 西村 豊樹

11:15~11:28 自然免疫異常 座長 原 寿郎

免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症、IRAK4欠損症、慢性皮膚粘膜カンジダ症  
九州大学大学院医学研究院成長発達医学 高田 英俊

11:28~11:41 先天性補体欠損症 座長 原 寿郎

先天性補体欠損症 防衛医科大学校医学研究科小児科学 辻田 由喜

11:41~11:54	好酸球増加症	座長	平家 俊男
	好酸球増加症		防衛医科大学校医学研究科小児科学 関中 悠仁
11:54~12:07	後天性免疫不全症	座長	高木 正稔
	後天的な免疫系障害による免疫不全症		防衛医科大学校医学研究科小児科学 田村 信介
12:07~12:20	慢性移植片対宿主病	座長	今井 耕輔
	慢性移植片対宿主病		防衛医科大学校医学研究科小児科学 関中 悠仁

12:20~13:30			
昼食	および	研究分担者会議	
		昼食会場	会議室 1+2
		研究分担者会議	会議室 6

原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班  
研究発表

13:30~13:56		座長	今井 耕輔
1.	PIDJにおける遺伝子解析の進捗とパネル診断法の開発		
			公益財団法人かずさDNA研究所技術開発研究部 小原 収
2.	免疫関連疾患におけるバイオマーカーとしての血清 miRNA の網羅的解析		
			独立行政法人医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクト 石井 健
13:56~14:22		座長	笹原 洋二
3.	ICF (先天性免疫不全) 症候群の治療法開発のためのエピゲノム知見の獲得		
			山梨大学大学院総合研究部環境遺伝医学講座 久保田健夫
4.	IL-18 リガンド受容体複合体タンパク立体構造情報を基盤とした抗 IL-18 薬の設計		
			岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 大西 秀典
14:22~14:48		座長	布井 博幸
5.	IL17RA 遺伝子異常を認めた慢性皮膚粘膜カンジダ症の姉弟例の解析		
			広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 岡田 賢
6.	慢性皮膚粘膜カンジダ症をきたす STAT1 新奇変異の同定と病態解析		
			北海道大学医学部小児科学分野 山崎 康博

14 : 48~15 : 14

座長 小島 勢二

7. 家族性血球貪食性リンパ組織球症のモデル細胞株作成と機能解析系の確立

京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 柴田 洋史

8. XIAP 欠損症に対する造血幹細胞移植

東京医科歯科大学大学院成長発達病態学分野 岡野 翼

15 : 14~15 : 30

コーヒーブレイク

15 : 30~15 : 43

NPO 法人 PID つばさの会からのご挨拶

PID つばさの会 八木かおり

15 : 43~16 : 09

座長 小林 正夫

9. 恒常的活性化変異 WASP による先天性好中球減少症の分子病態解析

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原 洋二

10. 新規 C/EBP $\epsilon$ 変異を認めた好中球二次顆粒欠損症の病態解析と新規治療法開発の可能性

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科 村岡 正裕

16 : 09~16 : 48

座長 谷内江昭宏

11. 慢性肉芽腫症の治療指針について

宮崎大学小児科 布井 博幸

12. 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療についての検討

国立成育医療研究センター免疫科 小野寺雅史

13. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた Chediak-Higashi 症候群の病態解析と創薬に向けた研究

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門疾患再現研究分野 王 茂治

16 : 48~17 : 27

座長 加藤善一郎

14. PIK3CD 機能獲得型変異と PTEN 欠損症における免疫不全症臨床像と Akt/mTOR/RPS6 リン酸化亢進の検討

防衛医科大学校小児科学講座 辻田 由喜

15. 22q11.2 欠損症候群 26 例の後方視的検討

名古屋大学小児科 小島 大英

16. 原発性免疫不全症 10 例に対する FluBU を用いた前処置による造血幹細胞移植

東京医科歯科大学医学部附属病院小児科 青木 由貴

17:27~17:40

コーヒーブレイク

17:40~18:06

座長 森尾 友宏

17. 毛細血管拡張性運動失調症に対する治療法開発の試み

東京医科歯科大学発生発達病態学分野 高木 正稔

18. Helper-dependent adenovirus/adenovirus-associated virus hybrid vector を用いた  
遺伝子修復療法の開発

九州大学大学院医学研究院成長発達医学 高田 英俊

18:06~18:32

座長 中畑 龍俊

19. ゲノム編集技術を用いた培養細胞での汎用的一塩基変換法の開発

広島大学理学研究科数理分子生命理学専攻 山本 卓

20. 高IgE症候群に対するCRISPR/Cas9を利用した新規治療法の開発

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野 峯岸 克行

18:32~

総合討議・閉会挨拶

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班  
原発性免疫不全症候群の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究班

研究代表者 野々山恵章

## プログラム・抄録

### 開催日・会場

2015年1月24日（土）

9:50~18:20

ステーションコンファレンス東京 6F「602」  
東京都千代田区丸の内1丁目7-12

### 当番幹事

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学 教授

小林 正夫

共催

日本免疫不全症研究会  
CSL ベーリング株式会社

# プログラム

9:50~10:00	CSLベーリングプレゼンテーション CSLベーリング株式会社 小寺 智志
10:00~10:05	開会挨拶 当番幹事 広島大学 小林 正夫
<b>一般口演 1</b> [Immune dysregulation syndrome]	<b>座長</b> 東京医科歯科大学 金兼 弘和
10:05 ≡	<b>1-1</b> APECEDとIPEXにおける抗TPH-1抗体と抗AIE-75抗体の疾患特異性 北海道大学 小児科 千田 奈津子
10:50	<b>1-2</b> 腹部膨満を契機に受診した自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) 類縁疾患の1例 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 木村 由依
	<b>1-3</b> 血球貪食症候群を伴ったX連鎖リンパ増殖症候群type2の1例 山形県立中央病院 消化器内科 柏原 俊彦
<b>一般口演 2</b> [X-linked primary immunodeficiencies]	<b>座長</b> 東北大学 笹原 洋二
10:50 ≡	<b>2-1</b> 白血病を発症したX連鎖重症複合免疫不全症の1例 信州大学 小児医学教室 重村 倫成
11:50	<b>2-2</b> 非血縁骨髄移植後10年後に遅発性非感染性肺合併症をきたしたWiskott-Aldrich症候群の1例 聖路加国際病院 小児科 吉本 優里
	<b>2-3</b> XLAに対する同種造血幹細胞移植の1例 兵庫医科大学 血液内科 池亀 和博
	<b>2-4</b> 造血幹細胞遺伝子治療を行ったX連鎖慢性肉芽腫症の1例 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 遺伝子診断治療研究室 河合 利尚
11:50~12:50	休憩 (各自 昼食をお取りください) 幹事会 (PIDJ委員会) 会場: 6F [605] ※研究会より昼食 (弁当) の準備がございます。

**一般口演 3**  
**「Phagocyte disorders」**

12:50

≡

13:35

座長 京都大学  
**西小森 隆太**

**3-1** 非典型的な経過をたどる13歳女児の自己免疫性好中球減少症

さいたま市立病院 小児科  
**河野 彬子**

**3-2** HO-1欠損症6症例における多様な臨床所見と臓器傷害

金沢大学付属病院 小児科  
**榊原 康久**

**3-3** 中條-西村症候群様症状を呈した自己炎症性疾患の男児例

琉球大学 育成医学  
**金城 紀子**

**一般口演 4**  
**「Inflammatory bowel diseases」**

13:35

≡

14:05

座長 宮崎大学  
**布井 博幸**

**4-1** 血小板減少・脾腫・下血など多彩な症状を呈し、IL10RAにスプライシング異常を認めた一乳児例

熊本赤十字病院 小児科  
**高木 祐吾**

**4-2** 当科でのIL-10受容体A異常症の臨床経過および小児期発症炎症性腸疾患の網羅的遺伝子解析の試み

東北大学 小児病態学分野  
**鈴木 資**

**一般口演 5**  
**「Common variable immunodeficiencies」**

14:05

≡

14:50

座長 九州大学  
**高田 英俊**

**5-1** IgGサブクラス欠損を示したI型高IgE症候群の1例

国立病院機構長良医療センター 臨床研究部  
**金子 英雄**

**5-2** X連鎖性無ガンマグロブリン血症に菊地病を合併し血球貪食症候群をきたした1例

九州大学病院 小児科  
**松岡 若利**

**5-3** 特徴的な臨床症状からNFKB2遺伝子変異を同定しえた早発型CVIDの1例

京都大学 小児科  
**本田 吉孝**

14:50~15:00

Break

**一般口演 6**  
**「APDS-related disorders」**

15:00

≡

15:45

座長 防衛医科大学校  
**野々山 恵章**

**6-1** 慢性中耳炎、全身リンパ節腫脹、結核感染徴候を有しactivated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome (APDS) が疑われる4歳女児例

長崎大学病院 小児科  
**橋本 邦生**

**6-2** 著明な腹水を認めた活性化PI3K  $\delta$ 症候群の一例

国立成育医療研究センター 免疫科  
**後藤 文洋**

**6-3** Activated PI3K  $\delta$  syndrome 2 の3家系：フローサイトメトリーによる診断

広島大学病院 小児科  
**浅野 孝基**



**一般口演 7**  
 [Genetic analysis using next generation techniques]

15:45  
 ≡  
 16:30

座長 東京医科歯科大学  
 森尾 友宏

**7-1** 次世代シーケンサー (MiSeq) を用いた原発性免疫不全症の遺伝子解析

かずさDNA研究所 技術開発研究部  
 中山 学

**7-2** 次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症の迅速遺伝子診断法の確立

防衛医科大学校 小児科  
 加藤 環

**7-3** ドメイン単位での網羅的変異スキャニングによるタンパク質構造-機能ランドスケープの取得とそのミスセンス変異機能評価への応用

かずさDNA研究所 技術開発研究部  
 小原 収

**ハイゼントラ  
 セッション**

16:30~17:00

座長 金沢大学  
 谷内江 昭宏

**1** 骨髄移植後の低ガンマグロブリン血症に対し、皮下注用人免疫グロブリン製剤を使用した一例

静岡県立こども病院 血液腫瘍科  
 大部 聡

**2** 原発性免疫不全症に対するハイゼントラ導入の実際

神奈川県立こども医療センター 感染免疫科  
 今川 智之

17:00~17:10

Break

**特別講演**

17:10~18:10

座長 広島大学  
 小林 正夫

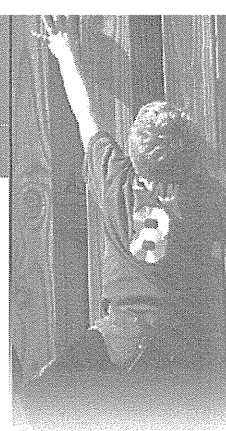
**Children with rare diseases of the immune system  
 - from therapeutic orphans to pioneers of personalised therapy**

**Prof. Dr. Christoph Klein**

Professor of Pediatrics  
 Chair, Department of Pediatrics  
 Dr. von Hauner Children's University Clinic Ludwig-Maximilians University Munich

18:10~18:20

閉会挨拶  
 代表幹事 防衛医科大学校  
 野々山 恵章  
 次回当番幹事挨拶



# APECEDとIPEXにおける抗TPH-1抗体と抗AIE-75抗体の疾患特異性

Disease specificity of anti-TPH-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome

北海道大学医学研究科小児科 >>>

千田 奈津子

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 >>>

小林 一郎、植木 将弘、山崎 康博、竹崎 俊一郎、

山田 雅文、有賀 正

北海道大学歯学研究科小児・障害者歯科学教室 >>>

八若 保孝

国立成育医療研究センター生 体防御系内科部内分泌・代謝科 >>>

堀川 玲子

Department of Medicine, Padova University, Padova, Italy >>>

Silvia Garelli, Riccardo Scarpa,

Corrado Betterle

Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA >>>

Luigi D Notarangelo

**【目的】**抗自己免疫性腸症関連75kDa抗原（AIE-75）、抗villin自己抗体は、制御性T細胞異常による免疫調節異常・多腺内分泌障害腸症候群（IPEX）で生じる。一方抗トリプトファン水酸化酵素-1（TPH-1）抗体は、中枢性免疫寛容異常による自己免疫性多腺内分泌障害・カンジダ症・外胚葉異形成症（APECED）で生じる。

**【材料と方法】**IPEX 7例、APECED 23例（免疫沈降法（IP）で抗TPH-1抗体陽性（IP-positive）10例、陰性（IP-negative）10例、未実施（IP-NT）3例）の血清を用い、recombinant AIE-75、GST-TPH、GST-villinを抗原としimmunoblot（IB）で両疾患での各自己抗体を検討した。

**【結果と考察】**GST-TPHはIP-positive 8例とIP-NT 1例でのみ反応し、IBとIPの抗TPH-1抗体価に相関はなかった。抗AIE-75抗体はIPEX 5例でのみ検出された。抗villin抗体は両疾患で検出された。よって抗TPH-1、抗AIE-75抗体は各々APECEDとIPEXに特異的で、診断的価値がある。測定法で抗体価が異なり、立体構造又はアミノ酸配列を認識する抗体の比率が症例間で異なる可能性がある。両疾患ともT細胞の機能不全であり組織障害の主体は自己反応性T細胞と考えられる。また消化管病変はTPH-1、AIE-75の分布に一致し抗原特異的機序による組織破壊と考えられる。3抗原とも細胞質内にあり自己抗体自体の組織破壊への関与は不明だが、破壊された細胞から漏出した抗原が抗原提示に関与する可能性はある。両疾患は好発罹患臓器が異なり、自己抗原により中枢性、末梢性免疫寛容への依存度が異なる可能性がある。

**【結論】**抗AIE-75、抗TPH-1抗体は各々IPEXとAPECEDに特異的で、両抗原に対する免疫寛容の機序は各々末梢性、中枢性寛容に依存する。