

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

原発性食細胞機能不全症および欠損症
「その他の白血球機能異常症」の診断基準作成について

八角 高 裕 (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)
井 澤 和 司 (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)
河 合 朋 樹 (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)
西小森 隆 太 (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)
平 家 俊 男 (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)

研究要旨

原発性食細胞機能不全症及び欠損症には、好中球減少症・白血球接着不全症・メンデル型マイコバクテリア易感染症などが含まれるが、これらに分類されず、特徴的な臨床症状を呈する疾患として、GATA2 欠損症および CRF2RA 異常症が挙げられる。本研究では、この 2 疾患について、疾患概要・診断方法・重症度分類・文献についてまとめ、診断基準案を作成した。

A. 研究目的

原発性食細胞機能不全症及び欠損症に含まれるものの、好中球減少症・白血球接着不全症・メンデル型マイコバクテリア易感染症に分類されず、特徴的な臨床症状を呈する GATA2 欠損症と CRF2RA 異常症の 2 疾患について診断基準案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

各々の疾患について、国内外で集積された知見をもとに診断基準案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者臨床情報や検体を取り扱うものではないため、特に倫理的な配慮を必要とするものではない。

C. 研究結果

GATA2 欠損症と CRF2RA 異常症の 2 疾患について、疾患概要・臨床症状・診断方法・重症度分類・参考文献について別紙の通りまとめた。

D. 考察

これまで、GATA2 欠損症と CRF2RA 異常症の 2 疾患に関する診断ガイドラインは存在せず、今回作成した案により本邦での診断例が増え、疾患に関する更なる知見が集積されるも

のと期待される。又、診断の確定には現時点で保険適応外の検査が必要であるなど問題点も多く、今後の改定が必須であると思われる。

E. 結論

「その他の白血球機能異常症」に分類される疾患として、GATA2 欠損症と CRF2RA 異常症の診断基準案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 八角高裕、柴田洋史、下寺佐栄子、平家俊男。HLH 病態の多様性と治療戦略の展望。臨床血液 56:2248-57.2015.

2) Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nuno H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T. Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function. Eur J

Hum Genet. 2015 Jun 10.
doi:10.1038/ejhg.2015.119.[Epub
ahead of print]

- 3) Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T. Reduced Numbers and Proapoptotic Features of Mucosal-associated Invariant T Cells as a Characteristic Finding in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 21:1529-40.2015.
- 4) Yasumi T, Hori M, Hiejima E, Shibata H, Izawa K, Oda H, Yoshioka K, Nakagawa K, Kawai T, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Laboratory parameters identify familial haemophagocytic lymphohistiocytosis from other forms of paediatric haemophagocytosis. *Br J Haematol*. 170:532-8.2015.

2. 学会発表

- 1) CD57+ CTL degranulation and Munc13-4 protein expression assays are sensitive and reliable screening methods for FHL3. Kikuya A, Hori M, Yasumi T, Hiejima E, Shibata H, Izawa K, Oda H, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. ASPR2015.
- 2) *Stenotrophomonas maltophilia*敗血症、間質性肺炎、及び好酸球増多を合併し、原発性免疫不全症の疑われる男児例 芝剛、八角高裕、仁平寛士、本田吉孝、柴田洋史、小田紘嗣、中川権史、井澤和司、河合朋樹、西小森隆太、深澤陽平、吉田忍、小原收、平家俊男 第9回日本免疫不全症研究会各術集会.
- 3) UNC13D遺伝子のexon duplicationによる家族性血球貪食性リンパ組織球症3型の1例 日衛嶋栄太郎、柴田洋史、井澤

和司、河合朋樹、八角高裕、西小森隆太、松岡正樹、小嶋靖子、小原明、小田紘嗣、小原收、平家俊男 第9回日本免疫不全症研究会各術集会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し