

## PIDJ を活用した臨床研究・医師主導治験のコンセプト策定研究（ステップ1）と PIDJ ver2 の進捗状況について

研究分担者 森尾友宏 東京医科歯科大学発生発達病態学  
研究協力者 今井耕輔 東京医科歯科大学茨城県小児・周産期地域医療学講座

### 研究要旨

PIDJ (primary immunodeficiency in Japan) は、2008年からの9年間で約5000例の原発性免疫不全症 (PID)・原発性免疫異常症 (IEI) 疑い患者を、前方視的に登録し、遺伝子解析をワンストップで、かずさDNA研究所で行って頂くことにより、90以上の遺伝子、800例以上の患者で遺伝子診断を実現し、症例の集積を行ってきた。近年、分子標的薬が次々と発売されているが、希少難病が適応症となることは少ない。そこで、我々は、PIDJを活用して疫学調査を行い、文献調査を加え、mTOR阻害薬であるラパマイシンが有効なIEI患者が180例存在することを明らかにし、適用拡大を目指した医師主導治験のプロトコルを策定した。現在、PIDJは難病プラットフォーム (PIDJ ver. 2) に移行すべく準備中であるが、今回のような方法で、他の薬剤についても、患者のリクルートが速やかに可能であり、希少難病患者にいち早く薬剤を届ける方法として、今後も活用していきたい。

### A. 研究背景・目的

PIDJ (primary immunodeficiency in Japan) は、2008年からの9年間で約5000例の原発性免疫不全症 (PID)・原発性免疫異常症 (IEI) 疑い患者を、前方視的に登録し、遺伝子解析をワンストップで、かずさDNA研究所で行って頂くことにより、90以上の遺伝子、800例以上の患者で遺伝子診断を実現し、症例の集積を行ってきた。近年、分子標的薬が次々と発売されているが、希少難病が適応症となることは少ない。

そこで、我々は、PIDJを活用して、医師主導治験を行い、適用拡大を目指すためのプロトコル策定を目的とした。

また、PIDJ ver.2として、難病プラットフォームを活用した準備についても進め、2020年度から稼働可能な体制とすることを目的とした。

### B. 研究方法

PIDJを活用して、疫学調査を行い、遺伝子変異が同定された疾患に対して、有効な可能性があり、PID/IEIに対する適用のない薬剤の治験の可能性について検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究を行った。

### C. 研究結果

最も患者数の多かったMEFV遺伝子異常に

よる家族性地中海熱 (104例) については、難治性症例に対して、近年IL-1阻害薬(イラリス®)が承認されている。

2番目に多いWikott-Aldrich症候群 (82例) について、血小板増多効果のあるトロンボポエチンアナログ(ロミプレート®)の検討を行った。メーカーからは、治験薬の提供が可能な旨の回答が得られたが、他の遺伝性血小板減少症も含めた形での導入につなげることとした。

活性化PI3K $\delta$ 症候群は近年発見された疾患群であり、3つの遺伝子異常からなる (PIK3CD, PIK3R1, PTEN)。国内に、約30例の患者が存在しており、そのうち12例前後が、感染症の悪化、リンパ増殖症、あるいは腸炎や自己免疫疾患の悪化のため、造血幹細胞移植を受けている。しかし、合併症や拒絶生着不全例が多く、必ずしも安全な治療ではない。日本以外の諸外国では、こうした疾患 (自己免疫性リンパ増殖症候群: ALPID) に対する免疫抑制剤として、古くからラパマイシン/シロリムスが使われており、移植を回避していると思われる。PIDJを用いた疫学調査および文献調査の結果、APDSのみならず、Treg病であるIPEX、IPEX様疾患 (Tregを誘導する際に必要な転写因子Foxp3の異常症)、CTLA4ハプロ不全症 (Tregに発現するCTLA4の半量不全)、LRBA欠損症 (CTL A4のShuttlingに必要な分子)、およびALPS (自己免疫性リンパ増殖症候群、Fas-FasL経路の異

常によるアポトーシス異常によりNegative selectionが障害され、末梢の自己反応性T細胞が残存する)、さらに自己免疫、リンパ増殖を伴うCVID(分類不能型免疫不全症)でもラパマイシンの効果が報告されており、計180症例が対象となりうると考えられた。これに対して、製薬メーカーからも協力が得られたため、研究計画書(プロトコル)作成、RS戦略相談、PMDA対面助言を行い、来たるべき医師主導治験に向けて準備を行った。

さらに、インターフェロン $\alpha$ あるいはインターフェロン $\gamma$ の下流シグナルの異常による、アイカルディグティエール症候群、慢性皮膚粘膜カンジダ症(STAT1機能獲得型変異による)、血球貪食症候群、などの疾患に対しては、JAK阻害薬が有効な可能性があり、今後の治験計画の候補として、考えられる。

2020年度からは、難病プラットフォームを用いたPIDJ ver.2に移行するが、これにより、治験対象患者を非治験対象患者と比較したり、臨床スコアを策定したりすることが可能になると思われ、来年度の研究班にて、検討できればと考える。また、予備調査で、PIDの中で自己免疫性疾患を合併する患者が800例前後存在することも明らかになっており、こうした例の臨床的特徴・遺伝子異常・免疫学的検討についても行っていき、最適な治療につなげることを計画している。

#### D. 考察

2008年から本研究班で行ってきたPIDJは、遺伝子異常に裏付けられた豊富な症例数を集積することを可能とし、レジストリを活用した医薬品の実用化を目指す研究の効果的なプラットフォームとして役立つことが明らかになった。稀少疾患は、臨床試験を行う事が困難であり、Common Diseaseに対して行われた治験からも除外されることも多く、保険適用を得られないことも多々存在する。PID/IEIは、実際には遺伝子変異が明らかになった"model mouse"ならぬ"model human"であり、より患者数の多いヒト疾患に対するProof of concept研究対象としても極めて有用であると考えられる。さらに、安全性さえ、担保されていれば、こうした患者自身にも恩恵を与えることが可能である。遺伝子異常とそのシグナル伝達経路等が明らかになっていることも多いため、ドラッグリポジショニングの対象としても有用である。さらにこうした患者群に対して行うバイオマーカーの検討により、Common Diseaseの層別化、治療の最適化に役立てることが可能であると考えられ

る。

PIDJを用いた自己免疫性疾患の臨床研究も、背景に遺伝子異常が明らかになっている例での、自己免疫性疾患合併(というか前診断名)を検討することにより、診断基準で診断される自己免疫疾患を分子メカニズムの面から亜分類、層別化することが可能になることが期待される。

#### E. 結論

PID/IEI 5000例の蓄積を擁するPIDJは、近年開発発売されている分子標的薬の最適の適用疾患となり得る。

PIDJを活用した疫学調査、文献調査により、mTOR阻害薬であるラパマイシンが有効なIEI患者が180例存在することを明らかにし、適用拡大を目指した医師主導治験のプロトコルを策定した。

現在、PIDJは難病プラットフォーム(PIDJ ver.2)に移行すべく準備中であるが、今回のような方法で、他の薬剤についても、患者のリクルートが速やかに可能であり、希少難病患者にいち早く薬剤を届ける方法として、今後も活用していきたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hoshino A, Nishimura A, Naruto T, Okano T, Matsumoto K, Okamoto K, Shintaku H, Tokoro S, Okamoto H, Wada T, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T. High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder. *Br J Haematol.* 2020 Mar 19. doi: 10.1111/bjh.16583. [Epub ahead of print]
2. Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation. Moriya K, Suzuki T, Uchida N, Nakano T, Katayama S, Irie M, Rikiishi T, Niizuma H, Okada S, Imai K, Sasahara Y, Kure S. *Int J Hematol.* 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s12185-020-02860-7. [Epub ahead of print]
3. Sato S, Ohnishi T, Uejima Y, Furuichi M, Fujinaga S, Imai K, Nakamura K, Kawano Y, Suganuma E. Induction

- therapy with rituximab for lupus nephritis due to prolidase deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Feb 27. pii: keaa051. doi: 10.1093/rheumatology/keaa051. [Epub ahead of print]
4. Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. *Int J Hematol*. 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub ahead of print. PMID: 32052319.
  5. Sutani A, Miyakawa Y, Tsuji-Hosokawa A, Nomura R, Nakagawa R, Nakajima K, Maru M, Aoki Y, Takasawa K, Takagi M, Imai K, Kashimada K, Morio T. Gonadal failure among female patients after hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2019;28(4):105-112. doi: 10.1297/cpe.28.105. Epub 2019 Oct 19.
  6. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019 Oct;104(10):1962-1973. doi: 10.3324/haematol.2018.207241.
  7. Hayase T, Ikeda T, Yoshimoto T, Imai K, Morimoto A. Fatal idiopathic pneumonia syndrome in Artemis deficiency. *Pediatr Int*. 2019 Sep;61(9):929-931. doi: 10.1111/ped.13951.
  8. Tozawa Y, Abdrabou SSMA, Nogawa-Chida N, Nishiuchi R, Ishida T, Suzuki Y, Sano H, Kobayashi R, Kishimoto K, Ohara O, Imai K, Naruto T, Kobayashi K, Ariga T, Yamada M. A deep intronic mutation of c.1166-285 T>G in SLC46A1 is shared by four unrelated Japanese patients with hereditary folate malabsorption (HFM). *Clin Immunol*. 2019 Nov;208:108256. doi: 10.1016/j.clim.2019.108256
  9. Ibusuki A, Nishikawa T, Hiraki T, Okano T, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Kato Z, Fujii K, Tanimoto A, Kawano Y, Kanekura T. Prominent dermal Langerhans cells in an Omenn syndrome patient with a novel mutation in the IL2RG gene. *J Dermatol*. 2019 Nov;46(11):1019-1023. doi: 10.1111/1346-8138.15054.
  10. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Aug;54(8):1227-1236. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. Epub 2018 Dec 7.
  11. Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N. Intravenous immunoglobulin (IVIg) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Sep;32(18):3092-3096. doi: 10.1080/14767058.2018.1455824. Epub 2018 Apr 3.
  12. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Sep;110(3):364-369.

- doi: 10.1007/s12185-019-02686-y.
13. Hoshino A, Kanegane H, Nishi M, Tsuge I, Tokuda K, Kobayashi I, Imai K, Morio T, Takagi M. Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203:9-13. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.011. Epub 2019 Apr 2.
  14. Yamashita M, Wakatsuki R, Kato T, Okano T, Yamanishi S, Mayumi N, Tanaka M, Ogura Y, Kanegane H, Nonoyama S, Imai K, Morio T  
A synonymous splice site mutation in IL2RG gene causes late-onset combined immunodeficiency. *Int J Hematol.* 2019 May;109(5):603-611. doi: 10.1007/s12185-019-02619-9. Epub 2019 Mar 8.
  15. Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K, Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M.  
Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia. *Pediatr Neurol.* 2019 Nov;100:60-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.006.
  16. Tanita K, Hoshino A, Imadome K, Kamiya T, Inoue K, Okano T, Yeh Tzu-wen, Yanagimachi M, Shiraishi A, Ishimura M, Schober T, Rohlf M, Takagi M, Imai K, Takada H, Ohga S, Klein C, Morio T, Kanegane H,  
Epstein-Barr Virus-Associated gamma delta T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation. *Front Pediatr.* 2019 Feb 4;7:15. doi: 10.3389/fped.2019.00015. eCollection 2019.
  17. Sasaki H, Takamura A, Kawahata K, Takashima T, Imai K, Morio T, Kohsaka H. Peripheral blood lymphocyte subset repertoires are biased and reflect clinical features in patients with dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2019 May;48(3):225-229. doi: 10.1080/03009742.2018.1530371. Epub 2018 Dec 5.
  18. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):382-389. doi: 10.1007/s12185-019-02614-0. Epub 2019 Feb 13.
2. 学会発表
    1. 加藤元博, 大隅朋生, 富澤大輔, 内山徹, 佐古、あゆみ, 井上永介, 瀧本哲也, 石川尊士, 河合利尚, 竹内一郎, 山田全毅, 出口隆生, 今井耕輔, 湯坐有希, 新井勝大, 今留謙一, 金兼弘和, 小野寺雅史, 松本公一. 非悪性疾患を対象とした移植後シクロフォスファミドと抗胸腺グロブリンを併用したGVHD 予防法による HLA 不一致血縁者間造血幹細胞移植の多施設共同前方視的臨床試験: Haplo-NM. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. Feb. 15. 東京. 口頭
    2. Yoonsun Yoon, Ji-man Kang, Junsik Choi, Kangmo Ahn, Keon Hee Yoo, Eun-Suk Kang, Kyoung-Mee Kim, Jung Eun Lee, Geum-Youn gawk, Kihyun Kim, Kosuke Imai, Hirokazu Kanegane, Yae-jean Kim. Cancer development in a Korean family with CTLA-4 haploinsufficiency. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020. Feb.16. 東京、口頭
    3. 友田昂宏、岡野翼、森田俊平、西島暁彦、井上健斗、山下基、神谷尚宏、磯田健志、山本正英、柳町昌克、高木正稔、金兼弘和、今井耕輔、森尾友宏 活性化PI3K-delta 症候群5例に対する造血細胞移植経験 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.16 東京 口頭
    4. 庭野智子、細矢匡、溝口史高、今井耕輔、森尾友宏、小池竜司 冠動脈病変による心筋梗塞を契機に診断した A20 ハプロ不全症の一人例 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.16 東京 口頭
    5. 坂田園子、岡田賢、松林正、玉浦萌、津村弥来、唐川修平、岡野翼、今井耕輔、森尾友宏、Jean-Laurent Casanova、小林正夫 本邦初の常染色体劣性遺伝 STAT1 完全欠損症

- 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.15 東京 口頭
6. 岡本圭祐、岡野翼、渡部眞仁、葉姿汶、大谷智子、野老翔雲、岡田賢、今井耕輔、森尾友宏 アトピー性皮膚炎と易感染症を呈し、CARD11 変異が同定された2症例 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.15 東京 口頭
  7. 吉村大、河野通仁、菅原正成、蜷川慶太、柴田悠平、藤枝雄一郎、加藤将、奥健志、アメングアル オルガ、保田晋助、山中純子、岡野翼、今井耕輔、森尾友宏、渥美達也 イカロス欠損症に合併した関節リウマチに対しアバタセプトを用いて寛解導入した一例 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.15 東京 口頭
  8. 谷田けい、今井耕輔、岡野翼、成戸卓也、甲畑宏子、岡田賢、高木正稔、金兼弘和、森尾友宏 原発性免疫不全症に対する保険診療による遺伝子検査 175 例についての検討 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 2020.2.15 東京 口頭
  9. Tsubasa Okano, Eri Kumaki-Matsumoto, Makoto Otsu, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio. Down-regulation of protein translation by OAS1 missense mutants and the pathogenesis of human OAS1 related pulmonary alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia 第48回日本免疫学会総会学術集会 2019.12.12. 静岡 ポスター
  10. Issei Nunoda, Takahiro Tomoda, Takahiro Kamiya, Tsubasa Okano, Maho Hatano, Yuri Yoshimoto, Hideki Muramatsu, Aoi Morishita, Kento Inoue, Motoi Yamashita, Akifumi Endo, Masakatsu Yanagimachi, Takeshi Isoda, Hirokazu Kanegane, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio. GATA2 異常症に伴うMDSに対するAzacitidineの有効性 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 口頭 広島
  11. Takahiro Tomoda, Akira Nishimura, Rintaro Ono, Takeshi Isoda, Maiko Inoue, Takahiro Kamiya, Masakatsu Yanagimachi, Kohsuke Imai, Hirokazu Kanegane, Daisuke Hasegawa, Tomohiro Morio, Atsushi Manabe, Masatoshi Takagi. 急性骨髄性白血病からT細胞型急性リンパ性白血病へ clonal evolution を起こした MLL-AF9 陽性乳児白血病の一例 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  12. Maho Hatano, Takahiro Tomoda, Tsubasa Okano, Issei Nunoda, Aoi Morishita, Kento Inoue, Motoi Yamashita, Akifumi Endo, Takahiro Kamiya, Takeshi Isoda, Masakatsu Yanagimachi, Masatoshi Takagi, Hirokazu Kanegane, Keisuke Okuno, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio. 非血縁者間骨髄移植後早期にバンコマイシン自然耐性腸球菌性髄膜炎に罹患した活性型 P13K $\delta$  症候群 2 型の 1 例 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  13. 井上健斗, 神谷尚宏, 井上真依子, 星野顕宏, 磯田健志, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏. ドナーリンパ球輸注により寛解導入及び1年間の寛解を維持できた再発性 T 細胞型急性リンパ性白血病症例 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  14. 松本和明, 西村聡, 井上真依子, 井上健斗, 廣木遥, 小野真太郎, 岡野翼, 田中真理, 足洗美穂, 宮本智史, 宮脇零士, 山岸千佳, 手束真理, 大川哲平, 星野顕宏, 遠藤明史, 神谷尚宏, 青木由貴, 満生紀子, 小野敏明, 柳町昌克, 磯田健志, 富澤大輔, 長澤正之, 梶原道子, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏. Wiskott-Aldrich 症候群における血小板輸血不応に対する各種治療薬の効果と安全性の検討 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  15. 森下あおい, 磯田健志, 山下基, 神谷尚宏, 岡野翼, 友田昂宏, 遠藤明史, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏. B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の移植後再発に対して、GVHD の治療を行いながら Blinatumomab を使用した一例 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  16. 坂川由里歌, 友田昂宏, 岡野翼, 森下あおい, 井上健斗, 山下基, 遠藤明史, 磯田健志, 神谷尚宏, 柳町昌克, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 竹下健一, 石和田稔彦, 森尾友宏. 骨髄移植後の IgG2 選択的低値時に発症した侵襲性肺炎球菌感染症 第61回日本小児血液・がん学会学術集会 2019.11.14 ポスター 広島
  17. 遠藤明史, 今井耕輔, 井上健斗, 岡野翼, 清水則夫, 寺田尚美, 森下あおい, 友田昂宏, 山下基, 柳町昌克, 磯田健志, 神谷尚宏, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏. 免疫不全患者に対するマルチレックス PCR 法を用いた呼吸器

- 感染症早期診断の臨床的有用性の検討 第 61 回日本小児血液・がん学会学術集会 2019. 11. 14 口頭 広島
18. 江川真希子, 小峯真理子, 辰巳嵩征, 高峰えりこ, 高橋沙矢子, 甲畑宏子, 今井耕輔, 高木正稔, 江花有亮, 吉田正幸 ウィスコット・アルドリッチ症候群の保因者診断を主とした遺伝カウンセリングの経験 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019. 11. 07 口頭 長崎
19. 谷田けい, 今井耕輔, 岡野翼, 成戸卓也, 甲畑宏子, 岡田賢, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏 原発性免疫不全症に対する保険診療による遺伝子検査 140 例についての検討 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019. 11. 07 口頭 長崎
20. 森下あおい, 山下基, 磯田健志, 友田昂宏, 岡野翼, 神谷尚宏, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の移植後再発に対して、Blinatumomab、ドナーリンパ球輸注、Inotuzumab ozogamicin を使用した後、post-transplant cyclophosphamide を用いて、HLA 半合致移植を行った一例 第 25 回小児血液・SCT 研究会 2019. 11. 01 口頭 東京
21. 岡本圭祐, 柳町昌克, 今井耕輔, 森尾友宏 原発性免疫不全症と免疫療法 第 47 回日本臨床免疫学会 2019. 10. 17 口頭 北海道
22. 山下基, 磯田健志, 森下あおい, 神谷尚宏, 岡野翼, 友田昂宏, 遠藤明史, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 高木正稔, 森尾友宏 GVHD 治療中再発の難治性 ALL に対するブリナツモマブ、イノツズマブオゾガマイシンの使用経験 第 11 回日本血液疾患免疫療法学会学術集会 2019. 10. 05 ポスター 東京
23. 布田一生, 岡野翼, 友田昂宏, 神谷尚宏, 柳町昌克, 長堀正和, 大塚和朗, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏: 「ベドリズムマブが奏功した難治性 Crohn 病様腸管 GVHD」 第 10 回関東甲越免疫不全症研究会 東京(ステーションコンファレンス東京) 2019. 9. 29 (口頭)
24. 水野朋子, 山内泰輔, 鈴木智典, 鹿島田彩子, 岡野翼, 今井耕輔, 高木正稔, 野村莉紗, 渡辺章充 KBG 症候群は Dandy-Walker variant を合併する 第 61 回日本小児神経学会学術集会 2019. 6. 1 愛知 (ポスター)
25. 四手井綱則, 岩田はる香, 勝屋恭子, 松本和明, 山内建, 青木龍, 神谷尚宏, 磯田健志, 森丘千夏子, 滝敦子, 今井耕輔, 森尾友宏 DNA 自動抽出法と定量 PCR キットを用いた新生児免疫不全症スクリーニング法の検討 第 122 回日本小児科学会 2019. 4. 20 金沢 (口頭)
26. 西村聡, 足洗美穂, 神谷尚宏, 山本俊亮, 山本薫, 友田昂宏, 井上真依子, 井上健斗, 宮本智史, 小野林太郎, 平林真介, 磯田健志, 柳町昌克, 細谷要介, 長谷川大輔, 今井耕輔, 高木正稔, 金兼弘和, 真部淳, 森尾友宏 腸管気腫を来した血液腫瘍性疾患・原発性免疫不全症の 5 例 第 122 回日本小児科学会 2019. 4. 20 金沢 (口頭)
27. 釜江智佳子, 今井耕輔, 加藤環, 岡野翼, 本間健一, 中川紀子, 野口恵美子, 久保田健夫, 森尾友宏, 金兼弘和, 野々山恵章 本邦における ICF 症候群の臨床的および免疫学的検討 第 122 回日本小児科学会 2019. 4. 20 金沢 (口頭)
28. 伊藤一之, 早田茉莉, 箕面崎至宏, 今井耕輔, 森尾友宏 悪性リンパ腫に対して化学療法を行った母体から出生し、低グロブリン血症を呈した児の 1 例 第 122 回日本小児科学会 2019. 4. 20 金沢 (ポスター)
29. 有働みどり, 羽賀洋一, 松岡正樹, 徳山美香, 高橋浩之, 清水教一, 松裏裕行, 館野昭彦, 今井耕輔, 根津敦夫 小児交互性片麻痺・難治性てんかんに合併した低ガンマグロブリン血症 第 122 回日本小児科学会 2019. 4. 20 金沢 (ポスター)

## 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