

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 高田 英俊

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 移植医療技術開発研究分野））による委託業務として、国立大学法人九州大学 総長 久保 千春 代理人 産学官連携本部長 若山 正人が実施した平成26年度「原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立」の成果をとりまとめたものです。

目 次

I. 業務主任者・担当責任者名簿

II. 委託業務成果報告（総括）

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学： 高田 英俊

（資料）原発性免疫不全症患者への造血幹細胞移植 調査表

III. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 防衛医科大学校医学研究科小児科学： 野々山 恵章

（造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（関東地区））

CD40 ligand 欠損症および X 連鎖血小板減少症に対する移植に関する研究

2. 京都大学大学院医学研究科小児科学： 平家 俊男

（造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（近畿地区） iPS 細胞作製・解析）

造血幹細胞移植に於ける血中サイトメガロウイルス抗原モニタリングの限界

3. 名古屋大学大学院発育・加齢医学講座小児科学： 小島 勢二

（造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（東海地区）、間葉系幹細胞研究、
コロニー解析）

同種造血幹細胞移植におけるウサギ ATG 血中濃度と GVHD、EBV 活性化との関連

4. 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学： 小林 正夫

（造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（中四国地区））

重症先天性好中球減少症の造血幹細胞移植の検討

5. 北海道大学大学院医学研究科小児科学： 有賀 正

（造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（北海道地区））

北海道大学病院における原発性免疫不全症に対する移植症例の検討

6. 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： 今井 耕輔

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（東北・中部地区）

キメリズム解析、遺伝子治療基礎研究、新たな感染症診断法、合併症予防・治療法の開発に
関する基礎研究

IV. 学会等発表実績 -----

V. 研究成果の刊行物・別刷り -----

「原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立」研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
業 務 責 任 者	高田 英俊	九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学	教 授
担 当 責 任 者	野々山恵章	防衛医科大学校医学研究科小児科学	教 授
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科小児科学	教 授
	小島 勢二	名古屋大学大学院発育・加齢医学講座小児科学	教 授
	小林 正夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学	教 授
	有賀 正	北海道大学大学院医学研究科小児科学分野	教 授
	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	寄付講座准教授
研 究 協 力 者	笹原 洋二	東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野	講 師
	矢部 普正	東海大学細胞移植再生医療科	准教授
	井上 雅美	大阪府立母子保健総合医療センター血液腫瘍科	主任部長
	金兼 弘和	富山大学大学院医学薬学研究部小児科学	講 師
事 務 局	有川 美穂	九州大学病院小児科 〒812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1 T E L 092-642-5421 F A X 092-642-5435 e-mail ari-miho@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp	
経理事務担当者	藪口 剛士	〒812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1 T E L 092-642-6006 F A X 092-642-6022 e-mail	

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

業務主任者： 高田 英俊 (九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学)

研究要旨

本研究は、原発性免疫不全症の患者に対して最適な造血幹細胞移植を確立し、患者の長期的な QOL を向上させることを目的とする。各専門施設での造血幹細胞移植データの収集、日本造血細胞移植学会のデータベース (TRUMP)、原発性免疫不全症患者データベース (PIDJ) を解析し、原発性免疫不全症患者における造血幹細胞移植の現状、移植成績に影響する合併症や問題点を明らかにした。特に重症複合免疫不全症では、近年、著しく移植成績が向上していることが明らかになり、移植プロトコールの設定が大きく貢献していることが示唆された。原発性免疫不全症では、合併する感染症、放射線感受性などの問題から、どのような移植前処置を選択するかが大きな問題である。重症複合免疫不全症、重症先天性好中球減少症、CD40 ligand 欠損症、X 連鎖血小板減少症、高 IgE 症候群、毛細血管拡張性失調症などの放射線感受性を示す原発性免疫不全症の移植前処置法について具体的な方針を明らかにした。同時に、移植前処置に用いるブスルファンや ATG の副反応を考慮した至適投与方法を提示した。さらに造血幹細胞移植に関連する基礎研究の展開として、臍帯血中の細胞機能に関する研究、遺伝子修復に関する研究などを推進し、成果を得た。

A. 研究目的

原発性免疫不全症はこれまでに 300 種類以上の疾患が報告されており、極めてまれな疾患も含まれる。原発性免疫不全症では造血幹細胞移植が必要な場合があるが、移植の方法は施設間で統一されておらず、国内での移植症例数やその成績は明確にされていない。本研究では、原発性免疫不全症に対する造血幹細胞の現状を把握し、その問題点を明らかにし、原発性免疫不全症に対する至適造血幹細胞移植法を疾患ごとに確立することにより、長期的な観点を含めた患者 QOL を向上させることを目的とする。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会のデータベース (移植症例登録一元管理プログラム : TRUMP) で、原発性免疫不全症患者の造血幹細胞移植に関するデータにさらに追加解析すべき内容もあったため、以下の 2 つの方法を用いて解析を行った。(1) 各地区で原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植を専門的な立場で行っている施設 (研究分担者所属施設) に対して、患者登録、移植

データの入力を依頼し、解析する方法

(2) TRUMP および厚生労働科学研究委託費 (原発性免疫不全症の病態解明と新規治療法開発への応用に関する研究) データベース (Primary Immunodeficiency Database in Japan : PIDJ) の 2 つのデータベースを活用し、解析する方法
疾患ごとに、以下の評価項目などについて検討を行った。

- 1) 移植前処置
- 2) GVHD 予防
- 3) ドナーソース
- 4) 感染症コントロール
- 5) 生着およびキメリズム解析
- 6) 免疫学的再構築
- 7) 予後

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。データは匿名化して取り扱う。臨床研究、遺伝子解析、に関しては、本人ないし親権者からの同意書を得た。

平行して、各施設での原発性免疫不全症に対

する造血幹細胞移植関連のデータ解析、基礎研究を分担・協力して行った。

C. 研究結果

1. 移植データの解析

(1) 平成 25 年 1 月 1 日から平成 26 年 6 月 30 日までの期間（1 年 6 か月）における専門施設での移植症例の解析

国内の原発性免疫不全症およびそれに対する造血幹細胞移植を担当する専門施設（研究代表者施設、研究分担者施設、および東北大学小児科（研究協力者 笹原洋二）、合計 8 施設を対象として調査を行った。質問紙表を参考資料 1 に示す。

平成 25 年 1 月 1 日から平成 26 年 6 月 30 日までの期間に初回の造血幹細胞移植を受けた原発性免疫不全症患者は 37 名であり、再移植を含めると移植回数は 41 回であった。このうち詳細なデータの回答があったのは 36 名 40 回の造血幹細胞移植について解析を行った。

疾患別内訳

内訳は

慢性肉芽腫症	14 例
重症複合免疫不全症	4 例
重症先天性好中球減少症	4 例
Wiskott-Aldrich 症候群	2 例
高 IgM 症候群	2 例
家族性血球貪食性リンパ組織球症	2 例
外胚葉形成不全免疫不全症候群	2 例
慢性皮膚粘膜カンジダ症	2 例
活性化 PI3K-delta	1 例
DiGeorge 症候群	1 例
GATA2 欠損症	1 例

であった。

移植時年齢

全体で、0 歳 3 か月から 32 歳 9 か月であり中央値は 7 歳 10 か月であった。

慢性肉芽腫症、重症複合免疫不全症、重症先天性好中球減少症の移植時年齢の中央値はそれぞれ、13 歳 8 か月、0 歳 8 か月、8 歳 3 か月であった。

移植前合併症（移植前 2 週間以内）

慢性肉芽腫症では、CGD 腸炎、皮膚膿瘍、肺アスペルギルス症、肝膿瘍などが見られていた。

重症複合免疫不全症では、ニューモシスティス肺炎、肺アスペルギルス症が見られており、肺アスペルギルス症はその後の死亡原因につながっていた。

Wiskott-Aldrich 症候群では、伝染性軟属腫、カテーテル感染症がみられた。

高 IgM 症候群では、肺アスペルギルス症、EB ウイルスによるリンパ球増殖性疾患が認められていた。

ドナー

慢性肉芽腫症では非血縁骨髄ドナー 9 名、血縁骨髄ドナー 5 名であり、臍帯血移植を受けた患者はいなかった。血縁ドナーの割合が高く、移植後のキメリズムが低下した際の DLI が考慮された結果だと考えられる。

対照的に、重症複合免疫不全症では、非血縁臍帯血移植が 3 名であり、非血縁骨髄移植を受けた患者が 1 名であった。これは、緊急移植に対応するため非血縁臍帯血移植の割合が高かったものと考えられる。

HLA 一致と GVHD

同胞間骨髄移植 7 例では、血清型 6 座一致が 6 名であり、そのうち 4 名が HLA8 座一致であった。HLA8 座一致同胞間移植 4 例中 3 例では GVHD は見られなかったが、1 例は Grade 4 の GVHD を発症していた。

慢性肉芽腫症患者で HLA4/6、4/8 一致の同胞間骨髄移植を受けた 1 例は、Grade 2 の GVHD を発症していた。

非血縁者間骨髄移植では Grade 1 から 2 の GVHD を発症した例が 18 例中 10 例に見られ、残り 8 例は GVHD は認めなかった。

非血縁臍帯血移植は 10 例に行われ、2 例が HLA6/6 一致で残り 8 例は 1 座不一致であった。3 例では GVHD は認められなかったが、3 例で Grade 1、3 例で Grade 2、残り 1 例で Grade 3 の GVHD が認められた。

移植前処置

慢性肉芽腫症では、Flu+Cy+MEL の移植前処置がほとんどを占めた。それ以外の移植前処置としては、Flu+MEL、Flu+Bu が 1 例ずつ施行されていた。Flu+Bu では一次性生着不全が認められた。キメリズムの低下が認められた 5 例で DLI が施行されていた。

重症複合免疫不全症では、Flu+BU が 2 例、Flu+MEL が 2 例であった。1 例が肺アスペルギルス症で死亡しており、いずれの前処置がより適切かについては現時点では結論が出せない。

重症先天性好中球化粧症では、Flu+Cy+MEL が 2 例、Flu+BU が 2 例であった。Flu+BU の 1 例は一次性生着不全で再移植の予定である。

生存者の performance status (PS)

PS は Grade 0 が 15 名、Grade 1 が 4 名、Grade 2 が 2 名、Grade 4 が 1 名であった。

死因

造血幹細胞移植後に、慢性肉芽腫症 1 名、重症複合免疫不全症 1 名、慢性皮膚粘膜カンジダ症 2 名が死亡していた。

死亡に至った要因として最も重要と考えられるものは、肺アスペルギルス 2 名、生着不全 1 名、CY による心筋障害 1 名であった。

(2) TRUMP、PIDJ データベースからの解析

日本造血細胞移植学会の統合データベースである TRUMP に登録された 509 例の原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植についての検討を行った。移植は 1974 年から 2012 年までに行われており、疾患別の内訳は、重症複合免疫不全症 192 例、Wiskott-Aldrich 症候群 112 例、慢性肉芽腫症 96 例、CD40L 欠損高 IgM 症候群 41 例、その他 68 例であった。

Wiskott-Aldrich 症候群の亜型である X 連鎖血小板減少症 (XLT) については、これまで造血幹細胞移植の有用性・安全性が明らかでなかったが、5 か国、15 施設からの 24 例の XLT に対する移植成績をまとめ、報告した。WAS に比べ高年齢での移植であったが (13 例が 6 歳以上)、85.1% の長期生存率を達成していた。

CD40L 欠損高 IgM 症候群については、1988 年～2012 年に診断された 56 症例、および HSCT を施行された 29 例を対象として解析を行った。56 例の長期生存率は 30% であり、平均生存年数は 23 年であり、自然予後不良であることが改めて示された。HSCT 非施行例は 28.2% であり、移植例の 65.9% と比較し、有意に不良であった ($p=0.0231$)。5 歳までに移植を行った 14 例は全例生存しており、5 歳以上で移植した症例の 71.8% と比較し、有意に良好であった。

(3) 重症複合免疫不全症の 1 つである CD3delta 欠損症に対する造血幹細胞移植に関する検討

重症複合免疫不全症は出来るだけ早期に、感染症の合併症のない状態で造血幹細胞移植を行う事が予後を直接的に左右する。CD3delta 欠損症は、重症複合免疫不全症でもまれな疾患である。最も頻度の高い重症複合免疫不全症である共通鎖欠損症では、胸腺内に T 前駆細胞がほとんど存在せず、胸腺は著しく萎縮しているが、造血幹細胞移植後に回復する。対照的に

CD3delta 欠損症では、胸腺内に未熟な T 前駆細胞が存在し、胸腺の明らかな萎縮は認められないが、胸腺内での T 細胞の分化が障害され、成熟 T 細胞が欠損する。重症複合免疫不全症で新生児期に診断された患者に対しては、診断後できるだけ早期に移植前処置なしで造血幹細胞移植をするか、感染を予防しながら生後 3 か月すぎに移植前処置をして造血幹細胞移植をするか、どちらが良いのか結論がでていない。これらは主に、重症複合免疫不全症のなかで最も頻度が高い共通鎖欠損症を念頭においた議論であり、他のタイプの重症複合免疫不全症に対してどのような移植方針が最適であるかは解明されていない。

我々は、CD3delta 欠損症患者 2 名 (同一家系) について、移植前処置なしに、生後 1 か月前後で臍帯血移植を行い、その後の免疫学的再構築の経過を調べた。その結果、CD3delta 欠損症患者では、共通鎖欠損症患者とは対照的に、移植前処置なしで移植した場合、血清免疫グロブリン値は早期に回復した。さらに抗原特異的抗体産生能も確認され、KREC でみた B 細胞新生能も正常範囲であった。NK 細胞数や NK 活性は正常であった。しかし、T 細胞数は、長期的な観察でも正常範囲に回復しないことがわかった。また、PHA に対する反応も、著しく低下した状態から回復せず、TREC でみた T 細胞新生能は検出感度以下と著しい低値であった。患者は上下肢の手指を中心に、疣贅が多発し、細胞性免疫能の低下に起因するヒトパピローマ感染症であると考えられた。T 細胞および B 細胞にマイクロビーズで純化して異性間 FISH 法でキメリズム解析をおこなったところ、T 細胞ではほぼ 100% がドナー由来であり、B 細胞ではほぼ 100% がレシピエント由来であった。

即ち、CD3delta 欠損症は重症複合免疫不全症の 1 つであるが、胸腺内に T 前駆細胞が存在しているために移植前処置なしでの移植では、胸腺内でのキメリズムが改善できないため、細胞性免疫を十分に回復させることができないと考えられた。従って、CD3delta 欠損症では、可能な限り、移植前処置後に造血幹細胞移植を行うほうが望ましいと考えられる。

(4) 重症先天性好中球減少症の造血幹細胞移植の検討

重症先天性好中球減少症 (Severe congenital neutropenia, SCN) は、慢性好中球減少、骨髓

像での前骨髄球・骨髄球での成熟障害、生後早期からの重症細菌感染症の反復を特徴とする食細胞の数的異常による先天性骨髄不全症一つである。現在までに10種類以上の責任遺伝子が同定されているが、欧米、本邦ともに好中球エラスターゼ遺伝子(ELANE)の変異を約75%に認めている。根治療法としては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その成績、適切な移植時期についての一定の結論はない。今回、治療関連毒性軽減による移植成績の向上を目的に、MDS/AML 進展前のSCN症例にFludarabineを中心とした骨髄非破壊的前処置による骨髄移植を9例、10回実施した。7例は移植後完全キメラを誘導でき、好中球減少は治癒した。1例で生着不全を認め、再移植で完全キメラを誘導できた。血縁間でのHLA一致同胞から移植症例2例で混合キメラであるが、好中球減少は認めず、易感染症はなく、良好な経過を継続している。MDS/AML 進展前に骨髄非破壊的前処置による骨髄移植は有用と思われるが、前処置については問題点が残されている。今後、適切な移植時期、前処置法の選択については本邦症例を集積し、ガイドラインの作成が必要と思われる。

(5) CD40 ligand 欠損症に対する移植に関する検討

CD40 ligand 欠損症とX-linked thrombocytopenia に対する移植適応と移植成績を検討し、移植方法について解析した。CD40 ligand 欠損高IgM症候群は、T細胞機能異常をとともなう複合型免疫不全症である。今回、CD40 ligand 欠損症56例について検討した。ニューモシスチス肺炎、クリプトスポリジウム持続感染、真菌感染などを起こし、長期予後は40歳で生存率が42.1%と不良であることが判明した。そこで、移植成績を検討したところ、5歳以下で移植を行った場合、全生存率は100%であり、6歳以上で移植をした群と比較して優位に良好な成績であった。

(6) X連鎖血小板減少症に対する造血幹細胞移植に関する検討

X連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)は、原因遺伝子はWASPであり、Wiskott-Aldrich症候群の中で血小板減少のみが見られる疾患である。移植を行った24例について検討した。100%で生着が得られ、全生存率は83.3%であった。一方、非移植例では、75%

の患者が脳内出血、脾摘後の全身感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍などを来すことが知られている。また血小板減少が続くことによる生活の質の低下もある。したがって、XLTでは移植療法は根治療法として選択肢に入る事が示された。

(7) 高IgE症候群に対する造血幹細胞移植

高IgE症候群は、ブドウ球菌やカンジダを中心とした易感染性、難治性湿疹、高IgE血症を3主徴とする原発性免疫不全症である。その原因としてこれまで、STAT3、TYK2、DOCK8遺伝子異常が報告されている。ほとんどはSTAT3遺伝子異常によっておこり、その場合、次第に肺嚢胞が形成され、多発・拡大し、呼吸不全を呈し、死亡の原因となる。また感染症のコントロールが困難な場合や、悪性リンパ腫が合併することもあり、治療にも関わらず、病勢が進行することも少なくない。従って、高IgE症候群では、これらの重大な合併症が進行しないよう治療・管理する必要がある。その選択肢として、造血幹細胞移植が考えられるが、これまで報告されている移植成績は良いとは言えない。

今回我々は、巨大肺嚢胞を形成した高IgE症候群(STAT3遺伝子異常による)患者に対して、骨髄非破壊的前処置を用いてHLA完全一致の姉より末梢血幹細胞移植を行い、免疫学的再構築について検討を行った。

姉をドナーとして、FLU(30mg/m²) + CY(25mg/kg) + ATG(1.25mg/kg)を前処置として末梢血幹細胞移植(輸注細胞数CD34陽性細胞3.54x10⁶/kg)を行った。GVHD予防はCyA+ short term MTXを選択した。移植後10日目に生着が確認でき、その後、白血球数は増加した。血清IgE値は次第に低下し、正常化した。経度のGVHDが認められたがステロイド外用で軽快した。

移植後、T細胞のキメリズムは高い値を維持していたが次第にやや低下傾向がみられ、80%前後で維持された。NK細胞も同様な経過であった。しかし、顆粒球はレシピエント由来であり、Split chimerismの状態であることが確認された。骨髄のCD34陽性細胞のキメリズムを調べると、やはりレシピエント由来であることが確認された。移植後のTh17、Tfh細胞および血清IgE値は回復傾向が確認された。移植後のTRECの発現量は比較的保たれていた。

本症例では、骨髄でのキメリズムが低値であ

ったが、末梢血 T 細胞や NK 細胞はほとんどがドナー由来であった。Th17 細胞数も上昇していた。患者は易感染性がなくなり、肺嚢胞も軽快し、QOL も良い状態である。このような split chimerism で状態が安定している報告はこれまでない。今後、T 細胞のキメリズムが低下してくるかどうかが問題であるが、重要な問題であると考えられ、免疫学的解析を含めて慎重に経過をみていく方針である。造血幹細胞移植は、高 IgE 症候群の治療法の 1 つとして有効であることが確認された。

(8) 同種造血幹細胞移植におけるウサギ ATG 血中濃度と GVHD、EBV 活性化との関連に関する検討

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (rATG、サイモグロブリン) は慢性肉芽腫症をはじめとした先天性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植において広く移植前治療として使用されており、急性・慢性 Graft-versus host disease (GVHD) の予防効果が示されている。しかしながら ATG には Epstein-Barr virus (EBV) などのウイルスの再活性化を高率に引き起こす可能性があり、移植後の ATG 血中濃度と EBV の再活性化は十分には評価されていない。今回、ATG を含む前処置を用いて同種造血幹細胞移植を実施し、移植後 4 週目に ATG 血中濃度が測定された 42 例を解析した。移植後 4 週の時点で ATG 血中濃度の低値 (<6.2 μ g/ml) とグレード ~ の GVHD に有意な相関が認められたが ($p=0.003$)、EBV の有意な再活性化は認められなかった。一定以上の ATG 血中濃度を目指すことで合併症を増やすことなく、より高い治療効果が得られる可能性が考えられた。

(9) 造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス抗原モニタリングの問題点

CMV 感染を契機として生後 1 か月時で発症した家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型 (FHL3) の男児に対して非血縁臍帯血移植を行い、定期的な血中モニタリングと予防的加療を行っていたにも関わらずサイトメガロウイルス (CMV) による網膜炎を発症し、永続的な障害を残した症例を経験した。移植直前に眼底検査で異常の無い事を確認し、血中 CMV 抗原陽性化を指標として抗ウイルス薬治療を行っていたが、退院目前に行った眼底検査で網膜炎が確認され、眼房水より CMV-DNA が検出された。

治療により改善したものの網膜の瘢痕化や硝子体の混濁が残り、永続的な視力低下が避けられない状態である。

本症例の経過より、血中モニタリングだけを指標にした加療による CMV 合併症予防には限界がある事が示され、乳児症例では自覚症状による網膜炎の早期発見は不可能である為、移植後早期からの定期的眼底検査が必要であると思われた。

(10) 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法ガイドラインの作成

これまで毛細血管拡張性小脳失調症は、神経症状が進行するため、造血幹細胞の適応とは考えられていなかった。実際、造血幹細胞移植を受けた毛細血管拡張性失調症患者は海外の報告を含めても極めて少数である。しかし、実際には、感染症のコントロールが困難で造血幹細胞移植を望む患者・家族も少なくない。これまでの報告や、ESID のガイドラインを参考に、適応を十分考慮した上で、造血幹細胞移植が必要と判断された場合、以下の 2 つの移植以前処置が現時点では妥当ではないかという結論を得た。

1. Flu 30mg/m²/day ×5 days + CPM 5mg/kg 4days
2. Flu 30mg/m²/day ×5 days + BU 0.5mg/kg×2 PO/day 2 days

この移植前処置は、他の DNA 修復障害をとともなう免疫不全症にも適応可能であると考え。今後、DNA 修復障害をとともなう免疫不全症の移植症例があれば、その詳細を解析していく方針である。

2. 造血幹細胞移植に関連する基礎研究の展開

(1) 臍帯血細胞の機能に関する研究

臍帯血移植では、臍帯血中の T 細胞が GVHD 発症に関連している。他方、レシピエント免疫担当細胞に対する臍帯細胞の影響に関する研究はない。今回我々は、臍帯血中の有核赤血球が、レシピエントの免疫担当細胞にどのような影響を与えるかについて検討した。臍帯血細胞から白血球を CD45 マイクロビーズで除き、その後、CD36 マイクロビーズで positive-selection することによって有核赤血球を純化することができた。成人末梢血単球を LPS で刺激する際に、臍帯血由来の有核赤血球を加えると、培養上清中の TNF-alpha や IL-6 の産生が著しく抑制されることが分かった。この際、成人末梢血単球と臍帯血由来の有核赤血球を培養することで、

IL-10 の産生が亢進することがわかった。抗 IL-10 抗体を加えると、有核赤血球の抑制作用は消失することから、臍帯血有核赤血球の成人末梢血単球機能の抑制には、IL-10 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

有核赤血球の T 細胞への影響については、現在解析中であるが、臍帯血中の有核赤血球が、レシピエントの免疫担当細胞の機能を抑制すれば、臍帯血移植時に有核赤血球を除かないような処理の方法が確立されれば、移植後の拒絶を抑えたり、移植にともなうレシピエントの炎症惹起に起因する副反応が軽減できる可能性がある。

(2) 遺伝子修復研究

ヘルパー依存型アデノ・アデノ随伴ウイルスハイブリッドベクター (HD-Ad.AAD ベクター) は、造血幹細胞に感染性を示す Ad5/35 キメラベクターと、相同組み換えによる目的遺伝子座領域での targeting による修復をおこす AAV ベクターの両者の長所を備えている。我々は BTK 遺伝子の exon6 ~ 19 とその隣接遺伝子 TIMM8A を含むゲノム領域、および EGFP/Hygromycin (Hyg) 耐性遺伝子を搭載した HD-Ad.AAV. BTK ベクターを作製した。このベクターをヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞に感染させたところ、10%の細胞で一過性の GFP 発現を認めた。また、このベクターを感染させた臍帯血由来 CD34 陽性細胞から 755 個の Hyg 耐性赤芽球コロニーを得て、そのうち 4 コロニーで BTK 遺伝子座における相同組み換えを認めた。同様に感染させた CD34 陽性細胞から分化誘導した CD19 陽性細胞においても相同組み換えを検出した。本ベクターにより相同組み換えによる BTK 遺伝子の変異修復を行える可能性を示した。

D. 考察

原発性免疫不全症に対して、造血幹細胞移植が国内で何例なされているか、どのような疾患に対してどのような治療方針で行われているのか、今回の研究で初めて明らかになった。本研究を継続することにより、各疾患に対する最適な造血幹細胞移植法を明らかにすることができる。原発性免疫不全症は感染症などの移植前後の問題が大きい。今回の研究でもアスペルギルス感染症は予後に大きく影響していることが明らかになった。原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植の問題点を明らかにし、合

併症などの問題点を解決するための研究が今後とも必要である。今回、EBMT や ESID の移植方法・治療方針について、国内の状況と照らし合わせた形で議論を行った。現状では移植前処置に用いるブスルファンの投与方法が大変参考になるだろうという結論に達した。また原発性免疫不全症の各疾患の病態に即した治療法の開発により、患者の QOL を長期的に向上させるべく研究を継続したい。

E. 結論

今年度の研究目的のために、いろいろな方法を用いて、いろいろな角度から研究を行うことができ、当初の目的を達成できたものと考え、次年度の研究に展開していった。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表学会

1. Takada H, Takimoto T, Ishimura M, Urata M, Morio T, Hara T: Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: an association of non-random X-chromosome inactivation and uniparental isodisomy 6. 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 29-Nov 1, 2014 Prague
2. Mitsuiki N, Yang X, Bartol S, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, Burg VD, Zeim MV, Ohara O, Morio T: Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 29-Nov 1, 2014 Prague
3. Hara T, Ishimura M, Takada H, Kusuda Y, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H: Association between primary immunodeficiency diseases and vasculitis syndrome. 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 29-Nov 1, 2014 Prague
4. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S: Safety and

tolerability of Hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europe, and the US. 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 29-Nov 1, 2014 Prague

5. 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. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. February 28-March 4, 2014 San Diego
6. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Tsutani K, Igarashi A, Bexon M, Rojavin M, Kobayashi M, Lawo JP, Zbrozek A, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T: Health-related quality of life of Japanese patients with primary immunodeficiency diseases receiving IgPro20, a 20% liquid subcutaneous immunoglobulin (Hizentra). American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. February 28-March 4, 2014 San Diego
7. Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Ohga S, Hara T: An Early and Non-invasive Diagnostic Method for Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis. FISP/M. August 30, 2014 Fukuoka

論文

1. Takimoto T, Takada H, Ishimura M, Kirino M, Hata K, Ohara O, Morio T, Hara T: Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: A novel association with maternal uniparental isodisomy. *Neonatology* 2015;107(3):185-90.
2. Kido J, Mizukami T, Ohara O, Takada H, Yanai M: Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection in three infants. *Pediatrics International* in press
3. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T: Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms. *PLoS One*. 2014 Nov 20;9(11):e113054
4. 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*. 2014 Nov 15;193(10):4880-7
5. Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T: Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1783-7
6. 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 Feb;34(2):204-11
7. Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T: Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant. *Pediatr Transplant*. 2014 Sep;18(6):E208-11

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

登録

PIDJ 登録番号 or イニシャル(姓・名)	
疾患名	
原因遺伝子	
遺伝子変異	
アミノ酸変異	
生年月	西暦 年 月
移植予定日	西暦 年 月 日

移植前後データ

PIDJ 登録番号 or イニシャル(姓・名)	
ドナー	同胞 ・ 父 ・ 母 ・ 非血縁者 ・ その他 ()
細胞	骨髄 ・ 臍帯血 ・ 末梢血
ドナー細胞処理	無 ・ 有 ()
投与した細胞数 (MNC) 投与 した CD34 陽性細胞 投与 した CD3 陽性細胞	Cells / Kg (体重) Cells / Kg (体重) Cells / Kg (体重)
患者 HLA	A (,), B (,) C (,), DR (,)
ドナー HLA	A (,), B (,) C (,), DR (,)
移植前処置	TBI: 無 ・ 有 (Total Gy /) 薬剤名・投与量: . 薬剤名・投与量: . 薬剤名・投与量: . ATG: 無 ・ 有 (Total mg)
GVHD 予防法	MTX: (mg / m ² , Day), MTX: (mg / m ² , Days , , ,) タクロリムス 目標血中濃度: (ng / mL) シクロスポリン 目標血中濃度: (ng / mL) MMF: (投与量) CY: (投与量) その他: 薬剤名 投与量
移植関連感染症予防法	バンコマイシン・ ポリミキシン B ・ バルガンシクロピル・ ミカファンギン・ ポリコナゾール・ Lipo-AMPH アシクロピル (静、口), 経静脈抗生剤 (薬剤名 ニューモシスティス予防 無 ・ 有: 薬剤名 ()
移植後ガンマグロブリン補充	無 ・ 有: トラフ値 目標値 mg / dL

移植後データ1

PIDJ 登録番号 or イニシャル(姓・名)	
生着 (前処置ありの場合)	連続 3 日以上 好中球数が 500 / μ L を超えた最初の日: Day
最終輸血	最終赤血球輸血 Day , 最終血小板輸血 Day
T 細胞の生着	T 細胞が 200 / μ L を超えた日: Day
	T 細胞が 500 / μ L を超えた日: Day
末梢血キメリズム解析 (移植後 1~3 か月時)	全体でのキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	T 細胞のキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	B 細胞のキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
骨髄キメリズム解析 (移植後 1~3 か月時)	全体でのキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	B 細胞のキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	CD34 陽性細胞のキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	細胞のキメリズム(移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
移植後の感染症	無 ・ 有
感染症の種類	
原因微生物	
感染症の重症度	重症 ・ 中等症 ・ 軽症
病原体関連抗原量	
病原体関連 DNA 量	
感染症に対する治療	
急性 GVHD	無 ・ 有 (Stage , Grade)
感染症やGVHD以外の 移植関連合併症 (VODなど)	
移植後 1~3 か月の状態	

移植後データ2

PIDJ 登録番号 or イニシャル (姓・名)	
末梢血キメリズム解析 (移植後 3か月～ 2 年時) (複数回解析されていれば、移植 後 2 年時に最も近い時点で)	全体でのキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	T 細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	B 細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
骨髄キメリズム解析 (移植後 3 か月～ 2 年時) (複数回解析されていれば、移植 後 2 年時に最も近い時点で)	全体でのキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	B 細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	CD34 陽性細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
	細胞のキメリズム (移植後: か月時) ドナー: % (解析方法:)
DLI	試行回数: 回、 今後施行予定 (あり , なし) 最低投与量 x 10 e /kg , 最大投与細胞数 x 10 e /kg
拒絶	無 ・ 有
再移植	無 ・ 有 再移植の前処置
移植後 3か月～2 年の状態	
予後	生存 ・ 死亡 (Day) (または 移植後 年 か月) 死亡の原因: 生存している場合、生存が確認できる最終日のPerformance Status Grade 社会生活制限なし, 自宅安静, 主に入院 社会生活 (就学・就労・主婦(夫)・仕事())
総括・問題点	

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集(関東地区)

CD40 ligand 欠損症および X 連鎖血小板減少症に 対する移植に関する研究

担当責任者: 野々山 恵章(防衛医科大学校医学研究科小児科学)

研究要旨

CD40 ligand 欠損症と X-linked thrombocytopenia に対する移植適応と移植成績を検討し、移植方法について解析した。

CD40 ligand 欠損症は X 連鎖高 IgM 症候群とも称されるが、56 例について検討した。T 細胞機能の異常を持ち複合型免疫不全症である。ニューモシスチス肺炎、クリプトスポリジウム持続感染、真菌感染などを起こし、長期予後は 40 歳で生存率が 42.1%と不良であることが判明した。そこで、移植成績を検討したところ、5 歳以下で移植を行った場合、全生存率は 100%であり、6 歳以上で移植をした群と比較して優位に良好な成績であった。

X 連鎖血小板減少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)は、原因遺伝子は WASP であり、Wiskott-Aldrich 症候群の中で血小板減少のみが見られる疾患である。移植を行った 24 例について検討した。100%で生着が得られ、全生存率は 83.3%であった。一方、非移植例では、75%の患者が脳内出血、脾摘後の全身感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍などを来すことが知られている。また血小板減少が続くことによる生活の質の低下もある。したがって、XLT では移植療法は根治療法として選択肢に入る事が示された。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の中で造血幹細胞移植が行われている CD40 ligand 欠損症(X 連鎖高 IgM 症候群)と、Wiskott-Aldrich 症候群の軽症型とされる X 連鎖血小板減少症について解析し、移植の必要性和移植の成績について検討した。これにより、この 2 疾患について移植適応、移植成績を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

56 人の日本人の CD40 ligand 欠損症について解析した。遺伝子解析は全員で行われていた。

1998 年から 2012 年にかけて、患者の臨床症状などを検討した。また、移植が行われた 29 人について、移植時の年齢、感染症、臓器障害などの有無、移植方法、移植後の経過について検討した。

X 連鎖血小板減少症については、以前の研究で 75%の患者が頭蓋内出血、脾摘後の重症感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの合併症を呈することが判明している。

そこで、移植を行った 24 名の X 連鎖血小板減少症患者について、移植方法、移植時の臨床状態、移植後経過について検討した。X 連鎖血

小板減少症は、Wiskott-Aldrich 症候群の重症度分類でスコア 1, 2 の患者とした。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱う。臨床研究、遺伝子解析、PIDJ、自己炎症疾患データベースへの登録に関しては、本人ないし親権者からの同意書を得た。また、本研究は、小児感染症学会、防衛医大、理化学研究所、かずさ DNA 研究所で倫理委員会を通過している。

C. 研究結果

a) CD40 ligand 欠損症

56 人の日本人の CD40 ligand 欠損症の生存中央値は 23 歳であった。また、全生存率は 30 歳で 42.1%、40 歳で 31.6%であった。

56 人の中で 18 人が死亡した。非移植群 (27 人) では 14 人が死亡し、その原因は、感染症 (ニューモシスチス肺炎、クリプトスポリジウム持続感染、真菌感染など) が 8 人、悪性腫瘍が 2 人、肝不全が 2 人、交通事故が 1 人、原因不明が 1 人であった。移植群 (29 人) では 4 人が死亡し、その原因は感染症が 2 人、急性 GVHD が 1 人、肝不全が 1 人であった。

移植を行った患者 29 例の全生存率は 10 歳で 100%、30 歳で 65.9%であった。移植を行っていない患者 27 例の全生存率は 10 歳で 62.5%、30 歳で 35%であった。すなわち、移植を行った患者の方が、有意に全生存率が高かった ($p=0.0231$)。

移植の血液幹細胞ソースは、血縁フルマッチ骨髄は 12 人、血縁フルマッチ末梢血幹細胞が 1 人、非血縁フルマッチ骨髄が 13 人、臍帯血は 3 人であった。16 人が骨髄破壊的前処置、10 人が骨髄非破壊的前処置を受けた。

移植群での全生存率 (Over all survival, OS)、無事象生存率 (Event free survival, EFS)、無病生存率 (Disease free survival, DFS) を、5 歳までに移植した群 (14 人) と 6 歳以上で移植

した群 (15 人) で比較したところ、OS、EFS、DFS いずれも有意に 5 歳までに移植した群が良好な結果であった。特に、5 歳までに移植した群の OS は 100%であった。

b) X 連鎖血小板減少症

X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia, XLT) は、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) の中で血小板減少のみが見られる疾患である。原因遺伝子は WAS と同じで WASP である。WAS 造血幹細胞移植の絶対適応であるが、XLT に関しては移植適応についてまとまった調査はない。これまで、XLT は WAS の軽症型として、移植されない症例が多かったと推察される。

そこで、移植適応の基礎データとするために、24 例の X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia, XLT) の移植成績を検討した。移植前処置は全例で骨髄は快適前処置であった。幹細胞ソースは、血縁 HLA フルマッチ骨髄 5 例、血縁 HLA フルマッチ末梢血幹細胞が 1 例、非血縁骨髄が 14 例 (HLA はフルマッチが 9 例、1 座不一致が 5 例)、血縁フルマッチ臍帯血が 2 例、非血縁臍帯血が 2 例 (HLA は 2 例とも 1 座不一致) であった。その結果、24 症例全例 (100%) で生着が得られ、移植後の全生存率は 83.3%であった。死亡例 4 例の死亡原因は、移植前に脾摘をされて移植後に敗血症を起こした 2 例、重症 GVHD に伴うアスペルギルス感染が 2 例であった。

cGVH については、24 症例中 20 例は起こさないか、起こしても治療により治癒した。移植後に自己免疫疾患、悪性腫瘍を起こした例はなかった。

一方、非移植例では、75%の患者が脳内出血、脾摘後の全身感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍を来たことが知られている。

したがって、XLT では移植療法は、疾患を根治できる治療法として、治療の選択肢に入る事が示された。

D. 考察

今回の結果から、CD40 ligand 欠損症は長期予後が不良である事、移植適応があることが明らかになった。また、5 歳以下で移植すると移植後生存率は 100%であり、また 5 歳以下で移植した方が 6 歳以上で移植するよりも有意に、OS、EFS、DFS などの移植成績が良いことが判明した。これは、年長になるとコントロールできない感染症、臓器障害、自己免疫疾患、悪性腫瘍などが発生する事が原因であると考えられた。

X 連鎖血小板減少症では、24 例中 20 例が移植により根治したと考えられる結果であった。移植成績が良いため、非移植群での脳内出血、悪性腫瘍、自己免疫疾患などの合併症の発生および血小板が低下している事による生活の質の低下を考えると、移植により根治することも選択肢に入ると考えられた。

今後、さらに移植の方法が進歩し、晩期障害を含めた移植の危険性が低下すれば、より良い成績が得られると考えられる。こうした移植方法の進歩により CD40 ligand 欠損症で 6 歳以上であってもより安全に移植できるようになることを期待したい。X 連鎖血小板減少症でも、無病生存率を 100%近くまで向上させる事を可能にしたい。

現時点では、患者の状態、ドナーソースなどを勘案して移植が安全にできると判断した場合は、積極的に移植することを考える事が良いであろう。

E. 結論

CD40 ligand 欠損症は移植適応があり、5 歳以下で移植すると成績が良いことが判明した。

X 連鎖血小板減少症では、根治療法として移植を位置づけられると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

1. Takashima T, Tsujita Y, Yeh T.W, Mitsuiki N, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Nonoyama S, Morio T, Imai K. Clinical and immunological features of patients with Gain-of-Function PIK3CD mutations in Japan. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
2. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S. Safty and tolerability of hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europ, and Us. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1
3. Imai K, Tsujita Y, Mitsui K, 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. 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies. 2014 Oct.29-Nov.1

論文

1. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwarra M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. J Allergy Clin Immunol. 2015, in press.
2. Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, Ohara O, Morio T, Notarangelo L.D, Imai K, Nonoyama S. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2015, in press.
3. Oshima K, Imai K, Albert M.H, Bittner T.C, Strauss G, Filipovich A.H, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz K.R, Casper J.T, Notarangelo L.D, Ochs H.D,

- Nonoyama S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene. *J Clin Immunol.* 2015, in press.
4. 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, Honma 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.* 2014, 49:1155–1161.
 5. Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014, 134:411-419.
 6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Boby Gaspar H, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhandler E, Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014, 5:1-33.
 7. 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, 34:204-211.

H. 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

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（近畿地区）
iPS 細胞作製・解析

造血幹細胞移植に於ける血中サイトメガロウイルス抗原 モニタリングの限界

担当責任者： 平家 俊男（京都大学大学院医学研究科小児科学）
施設内研究協力者： 八角 高裕（京都大学大学院医学研究科小児科学）

研究要旨

原発性免疫不全症の内、複合免疫不全症や免疫調節障害等に属する疾患の多くは乳児期早期に発症し、早期に造血幹細胞移植を行う必要がある。その特性から、感染コントロールが不良な状態での移植が必要となる場合が多く、年少児を対象とする場合が多い事もあり、合併症のリスクが高くなる傾向がある。

我々は、CMV 感染を契機として生後 1 か月時で発症した家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型（FHL3）の男児に対して非血縁臍帯血移植を行い、定期的な血中モニタリングと予防的加療を行っていたにも関わらずサイトメガロウイルス（CMV）による網膜炎を発症し、永続的な障害を残した症例を経験した。移植直前に眼底検査で異常の無い事を確認し、血中 CMV 抗原陽性化を指標として抗ウイルス薬治療を行っていたが、退院目前に行った眼底検査で網膜炎が確認され、眼房水より CMV-DNA が検出された。治療により改善したものの網膜の瘢痕化や硝子体の混濁が残り、永続的な視力低下が避けられない状態である。

本症例の経験より、血中モニタリングだけを指標にした加療による CMV 合併症予防には限界がある事が示され、乳児症例では自覚症状による網膜炎の早期発見は不可能である為、移植後早期からの定期的眼底検査が必要であると思われた。今後、特に乳児期発症の原発性免疫不全症例に対する造血幹細胞治療に於ける CMV 感染の適正なモニタリングプロトコルの確立が望まれる。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は、免疫機構の先天的異常を原因とし、易感染性を主症状とする症候群であり、抗体補充療法や抗菌剤による感染予防のみで長期生存が期待できる患者が存在する一方、生後早期に造血幹細胞移植による免疫機構の再構築が必要である患者も存在する。スクリーニング法の開発や家族歴を有する症例に対する迅速な検査により、患者が発症以前に発見される場合も増えつつあるが、多くの患者は発症後に診断され、感染症のコントロールが不十分な状態で移植が行われる場合が多い。加えて、これ

らの患者の多くは乳幼児である為、患者の自覚症状による合併症の発見が難しい場合も多い。

Cytomegalovirus（CMV）は移植治療に於いて重大な合併症を起こしうる病原体であり、CMV 網膜炎は失明につながり得る重篤な合併症である。移植後 CMV 感染症に対しては、血中 CMV 抗原定期モニタリングと抗ウイルス剤治療による発症予防が行われるのが一般的であるが、この方法の有効性に関する評価は確立していない。

本研究では、血中 CMV-DNA 陽性状態で造血幹細胞移植を行った原発性免疫不全症乳児例の

経過を検証し、血中 CMV 抗原を指標とした抗ウイルス剤治療による発症予防の有効性と限界について検討を行った。

B. 研究方法

対象は、CMV 感染を契機に生後 1 か月で発症した家族性血球貪食性リンパ組織球症 3 型 (FHL3) の男児に対して HLA アレル 5/6 一致の非血縁臍帯血移植を行った症例。定期的な血中 CMV モニタリングを行い、血中 CMV 抗原陽性を基準に Gancyclovir (GCV) による予防的加療を行った。診療記録からその経過を検討した。

C. 研究結果

臨床経過：症例は FHL3 の男児。CMV 感染を契機に生後 1 か月で発症し、CMV 感染に対して GCV 投与、原疾患に対して dexamethasone・cyclosporin (CsA)・etoposide と methotrexate (MTX) 髄注療法を行い、寛解導入の後に骨髄非破壊的前処置 (fludarabine 140 mg/m²、melphalan 140 mg/m²、全身放射線 3 Gy) を用いて臍帯血移植を施行した。臍帯血は血液型一致、HLA は遺伝子型 GVH 方向 2 座、HVG 方向 1 座不一致で有核細胞数 10.3×10⁷ 個/kg、CD34 陽性細胞数 5.2×10⁵ 個/kg、CMV 抗体は陰性であった。GVHD 予防は CsA と短期 MTX、ウイルス感染予防として day-7 から 35 まで acyclovir 点滴と day 96 まで週 1 回の免疫グロブリン投与を行った。移植前日より全身浮腫が出現し、肺水腫の進行により day 11 に ICU に収容され人工呼吸器管理となった。高サイトカイン血症を伴う体液貯留に対して methylprednisolone (mPSL) パルス療法 (10 mg/kg/日) を行い、呼吸障害の改善を認め、day 26 に人工呼吸器を離脱した。Day 33 の骨髄検査では完全キメラを確認し、原疾患の再燃も認めなかった。Day 29 より皮疹・下痢等の急性

GVHD を示唆する症状を認め、mPSL は慎重に減量して day 100、CyA は day 129 に中止した。

CMV モニタリングは原則として週 1 回の CMV 抗原 (pp65) 測定と、適時 PCR による CMV-DNA 測定を行った。抗ウイルス剤治療開始基準は血中 CMV 抗原 1 個以上陽性とした。Day 27 と day 55 に抗原血症 (8/50000 個、7/50000 個) を認め、いずれも GCV (10 mg/kg/日) を 2-3 週間投与して抗原血症の陰性化を 2 回確認した後に中止した。CMV 感染症を疑う臨床症状はなく、以後も週 1 回モニタリングを継続したが全て陰性であった。血中 CMV-DNA は移植前の 6.3×10³ コピー/mL より徐々に増加して day 27 には 1.3×10⁶ コピー/mL となった。GCV 投与によりコピー数が減少したが、投与終了後も 10² ~ 10³ コピー/mL が検出された。

Day 120 に施行した眼底検査で両眼に硝子体混濁・綿花様白斑・顆粒状白斑・散在する出血を認め、右眼は黄斑部まで病変を認めた。視力障害を示唆する症状は確認出来なかったが、両眼前房水から CMV-DNA が検出され (右眼：2.6×10⁵ コピー/mL、左眼：4.4×10⁵ コピー/mL) CMV 網膜炎と診断した。同時に測定した血中 CMV 抗原は陰性で、血中 CMV-DNA は 2.5×10² コピー/mL、血清 IgG 値は 1023 mg/dL であった。診断確定後、GCV (10 mg/kg/日) を 2 週間投与したが眼底所見の改善が乏しく、前房水中 CMV-DNA 値の減少もわずかであったため、foscarnet (PFA) (180 mg/kg/日) に変更した。PFA 3 週間投与後の眼底検査では両眼とも眼底出血と炎症所見の消失を認めた。PFA (120 mg/kg/日) を 3 週間追加投与後、valganciclovir (VGCV) (15 mg/kg/日) 内服に変更した。前房水 CMV-DNA 値の低下を確認し、VGCV 内服は 3 か月で中止した。その後は網膜炎の再燃なく、現時点で臨床症状は認めていないが、永続する視力低下が避けられない状態である。

D. 考察

同種移植後の CMV 網膜炎の発症率は報告により様々であるが、前方視的に眼底検査を施行した検討では、血中 CMV-DNA 陽性患者の 5.6% に発症すると報告されている。CMV 網膜炎のリスク因子としては、ウイルス血症の既往歴、HLA 不一致移植、非血縁ドナー、ドナーとレシピエントの CMV 抗体の有無、生着遅延、ステロイド投与、ATG 使用、ウイルス量及びウイルス血症の期間、慢性 GVHD 等が報告されている。本例はこれらリスク因子を多数有し、特に移植直前のウイルス血症の既往と長期間のステロイド投与が発症の主要因と考えられた。

CMV 網膜炎は通常片側性に網膜周辺部から発症し、その後両側性となり網膜中心部に病変が及ぶため、本例は診断時既に発症から時間が経過していた可能性が高い。血中 CMV 抗原は保険適応のある移植後モニタリング法として広く用いられているが、血球数が少ない場合は感度が低いという欠点がある。特に CMV 胃腸炎や網膜炎では抗原血症の検出感度が低いことが報告されており、本例の様に CMV 感染モニタリングや治療開始基準として血中抗原測定のみでは不十分な症例が存在する。一方、PCR による CMV-DNA の検出は CMV 抗原と比べて感度が高く、本例の様な症例では有用と考えられるが、測定機器により感度が異なり、治療介入するカットオフ値が定まっていない事や、保険適応外であること等の問題がある。加えて、CMV-DNA 陰性の網膜炎発症例も報告されており、眼底検査を併行して診断を進めることが望ましい。

CMV 網膜炎診断までの期間は一般的に移植後 9~12 か月とされているが、抗原血症を認めた患者に定期的に眼底検査を施行した検討では診断までの平均期間は 18.7 週と報告されており、自覚症状が出現した時点で既に病状が進行している症例が多数存在する可能性がある。本例の様に、乳幼児など自覚症状の訴えが乏しい症例、

特に CMV 抗原または CMV-DNA が陽性となった症例に対しては、血中モニタリングに加え、定期的な眼底検査を併用する事が必要と考えられた。

E. 結論

血中モニタリングだけを指標にした加療による CMV 合併症予防には限界がある事が示され、特に乳児症例では自覚症状による網膜炎の早期発見は不可能である為、移植後早期からの定期的眼底検査が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 当科における FHL (家族性血球貪食性リンパ組織球症) スクリーニングの現状 堀雅之、八角高裕、西小森隆太、平家俊男 第 117 回日本小児科学会学術集会
2. 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 の一例 本田吉孝、下寺佐栄子、大音泰介、田中孝之、河合朋樹、八角高裕、西小森隆太、平家俊男 第 8 回日本免疫不全症研究会学術集会

論文

1. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porrás O, Shcherbina A, Szaflarska A, Kiliç Ş, 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, Mazzucchelli 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. J Allergy Clin Immunol. 133:1134-41.2014

2. Munc13-4 deficiency with CD5 downregulation on activated CD8+ T cells. Wada T, Yasumi T, Toma T, Hori M, Maeda S, Umeda K, Heike T, Adachi S, Usami I, Yachie A. Pediatr Int. 56:605-8.2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（東海地区） 間葉系幹細胞研究、
コロニー解析

同種造血幹細胞移植におけるウサギ ATG 血中濃度と GVHD、 EBV 活性化との関連

担当責任者： 小島 勢二 （名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

施設内研究協力者： 村松 秀城 （名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

研究要旨

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン（rATG、サイモグロブリン）は慢性肉芽腫症をはじめとした先天性免疫不全症候群に対する造血幹細胞移植においても広く移植前治療として使用されており、急性・慢性 Graft-versus host disease (GVHD)の予防効果が示されている。しかしながら ATG には Epstein-Barr virus(EBV)などのウイルスの再活性化を高率に引き起こす可能性があり、移植後の ATG 血中濃度と EBV の再活性化は十分には評価されていない。今回、ATG を含む前処置を用いて同種造血幹細胞移植を実施し、移植後 4 週目に ATG 血中濃度が測定された 42 例を解析した。移植後 4 週の時点で ATG 血中濃度の低値（ $< 6.2\mu\text{g/ml}$ ）とグレード 1～2 の GVHD に有意な相関が認められたが（ $p = 0.003$ ）、EBV の有意な再活性化は認められなかった。一定以上の ATG 血中濃度を目指すことで合併症を増やすことなく、より高い治療効果が得られる可能性が考えられた。

A. 研究の目的

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン（rATG、サイモグロブリン）の急性および慢性 GVHD 予防効果は、多くの報告で確認されている。

一方で、過度の免疫抑制による EB ウイルスを中心とする重症ウイルス感染症の増加が報告されており、至適投与量は未だ確立されていない。欧米では、 $7.5\sim 10\text{mg/kg}$ を至適投与量としているが、欧米と比較して急性 GVHD の発症頻度が低いわが国においては、より低用量による検討が行われている。

B. 研究方法

1999 年より 2011 年に ATG を含む前処置を用いて造血幹細胞移植を実施し、移植後 4 週目に ATG 血中濃度が測定された 42 例を対象とした。

生着、急性・慢性 GVHD、ウイルス感染症、合併症、予後について後方視的に解析した。全例で週に 1 回リアルタイム PCR 法による EBV-DNA 量を測定し、ATG の血中濃度測定方法には ELISA 法を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の審査、承認後に実施した。

C. 研究結果

1. ATG 血中濃度

移植後 2 週、4 週時点での ATG 血中濃度の中央値はそれぞれ 45.9 $\mu\text{g/ml}$ と 15.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。それぞれの投与量で、患者間に ATG 血中濃度に大きなばらつきを認めた (図 1)。

2. 急性 GVHD

全体で急性 GVHD グレード 0 、 1 、 2 はそれぞれ 6 (14%)、3 (7%)、7 (17%)、0 (0%) 症例で発症し、26 症例では GVHD は発症しなかった。慢性 GVHD は限局型、全身型それぞれ 9 (21%)、3 (7%) 症例で発症した。グレード 1 から 2 の GVHD を発症した患者の移植後 4 週時点での ATG 血中濃度は有意に高値であった ($p=0.013$) (図 2a)。一方、グレード 0 から 2 の GVHD 有無での移植後 2 週時点での ATG 血中濃度に有意差を認めなかった ($p=0.865$)。

3. EBV 再活性化

EBV-DNA 量は週に 1 回リアルタイム PCR 法により測定された。EBV 再活性化は、末梢血単核球中のウイルス遺伝子量が $>1 \times 10^{2.5}$ copies/ μg DNA または全血中のウイルス遺伝子量が $>20,000$ copies/ml と定義した。EBV 再活性化は 18 症例 (43%) で確認され、そのうち 16 症例で rituximab (375 mg/ m^2 : 症状が消失するまで週 1 回) が投与された。2 症例で EBV 関連性のリンパ増殖性疾患を発症したが、免疫抑制剤の減量、ドナーリンパ球輸注、放射線療法の併用により治癒した。

移植後 100 日での EBV の累計再活性化率は 42.9% であった。EBV 再活性化の有無は、移植後 2 週 ($p=0.807$) と 4 週 ($p=0.416$) での ATG 血中濃度との間に有意差を認めなかった (図 2b)。

4. 全生存率

推定 5 年生存率 (95% 信頼区間) は 71.4% (57.6-89.3%) であった。再発で 9 例、1 例敗

血症、頭蓋内出血、肺炎、閉塞性気管支炎でそれぞれ 1 例が死亡した。全生存率と移植後 2 週 ($p=0.81$) と 4 週 ($p=0.072$) での ATG 血中濃度に有意差を認めなかった (図 2c)。

図 1. 移植後の ATG 血中濃度

(a) 10 mg/kg (b) 15 mg/kg

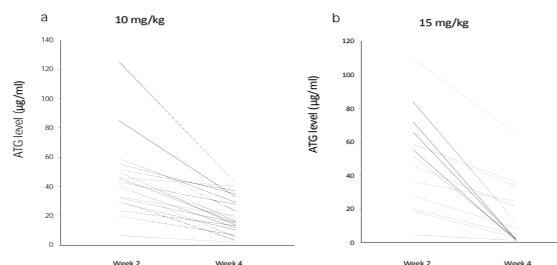


図 2. 移植後 4 週時点での ATG 濃度と (a) 急性 GVHD、(b) EBV 再活性化、(c) 全生存との関連

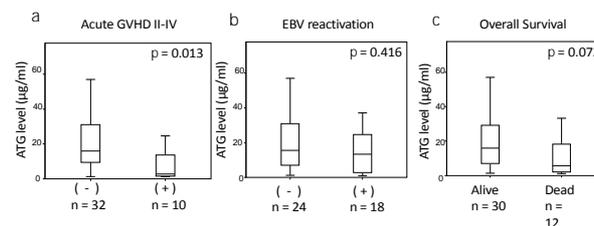
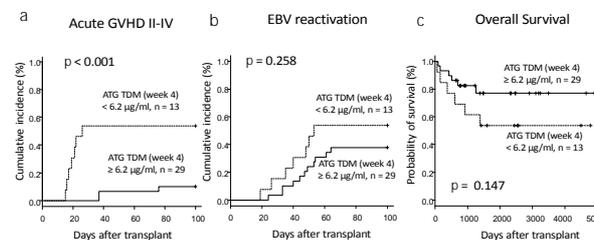


図 3. 移植後 4 週時点での ATG 血中濃度値 (6.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上、未満) による (a) 急性 GVHD、(b) EBV 再活性化、(c) 全生存の累計率



D. 考察

ウサギ ATG は造血幹細胞移植の前処置として、患者とドナーの T 細胞を除去する目的で広く使用されてきた。本研究では、同種造血幹細胞移植を受けた患者の 2 週間後と 4 週間後の血清 ATG 値を測定した。ATG 値の低値が、重度の急性 GVHD のリスクであることが確認された。

造血幹細胞移植後の EBV 再活性化とそれに続く EBV 関連性のリンパ増殖性疾患は広く報告されている。今回の研究では、EBV の再活性化と血中 ATG 値に有意な関連は認められなかった。さらにほとんどの EBV 再活性化した症例は rituximab の投与によりコントロールすることが可能であった。2 例のみ EBV 関連性のリンパ増殖性疾患を発症したが、集約的な治療することができた。

E. 結論

ウサギ ATG 血中濃度を高値にすることで EBV 再活性化のリスクを上昇させることなく、重症 GVHD の発症を予防する効果があり、造血幹細胞移植後の ATG 血中濃度のモニタリングと ATG 濃度が低値の患者に対する ATG の追加投与が患者の利益につながると考えられた。

F. 研究危険情報:なし

G. 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, Saitsu 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, Horii 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. Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *J Neurol Sci*. 2014 May 15;340(1-2):86-90.
5. 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 leukaemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Paediatric Haematology/Oncology. *Br J Haematol*. 2014 Jun;165(5):682-687.

6. Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, Chinen Y, Wang X, Kojima S. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct 4. doi: 10.1002/pbc.25271. [Epub ahead of print]
7. Ismael O, Shimada A, Elmahdi S, Elshazley M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada M, Yamashita Y, Horide K, Kojima S. RUNX1 mutation associated with clonal evolution in relapsed pediatric acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22). *Int J Hematol*. 2014 Feb;99(2):169-174.
8. Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica*. 2014 Apr;99(4):664-671.
9. Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(2):295-298.
10. Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct 23. pii: S1083-8791(14)00657-0. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.018. [Epub ahead of print]
11. Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2014 Sep 11.
12. Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1145-1149.
13. 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 Apr;95(4):667-676.

14. Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H. Dual roles for the telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci Rep.* 2014 4:4559.
15. 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, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica.* 2014 Aug;99(8):1312-1316.
16. Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-term parvovirus B19 infections with genetic drift after cord blood transplantation complicated by persistent CD4+ lymphocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Jan;36(1):e65-68.
17. Ueda S, Sakata N, Muramatsu H, Sakaguchi H, Wang X, Xu Y, Kojima S, Yamaguchi T, Higa T, Takemura T. Clinical course of juvenile myelomonocytic leukemia in the blast crisis phase treated by acute myeloid leukemia-oriented chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2014 Jul 22.
18. Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2014 Nov 25. doi: 10.1111/bjh.13229. [Epub ahead of print]
19. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):747-752.
20. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014 Sep 5.

2. 学会発表

1. Takahashi Y. Hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor for childhood aplastic anemia: HLA haploidentical family donor vs HLA

- mismatched unrelated donor. 40th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2014. Milano, Italia.
2. Hama A. Central Review of morphology in childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in Japan-summary of 1,000 cases. 25th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Clarion Congress Hotel Apr. 26, 2014. Czech, Praha.
 3. Kojima S. Role of rATG in treatment of AA. Educational Meeting : Role of Immunosuppressive therapy in treatment of Aplastic Anemia. Parkroyal on Pickering, Singapore. Apr. 26, 2014. Singapore.
 4. Takahashi Y. KIR ligand incompatible allogeneic cord blood transplantation for high riskneuroblastoma as a salvage treatment of KIR mismatched NK cell immunotherapy. ANR COLOGNE 2014. May.13, 2014. Cologne, Germany.
 5. Kojima S. Expert Meeting at Wuhan Union Hospital Jul.15, 2014. Wuhan, China.
 6. Kojima S. Expert Meeting at Wharton International Hotel. Jul.16, 2014. Wharton, China.
 7. Kojima S. Hematology Expert Meeting Jul.18, 2014. Guangzhou, China.
 8. Kojima S. South China Hematology Summit Jul.19, 2014. Guangzhou, China.
 9. Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure. Aug.16, 2013. Tianjin, China.
 10. Muramatsu H, Takahashi Y, Nishikawa E, Sekiya Y, Kawashima N, Okuno Y, Narita A, Doisaki S, Irie M, Hama A, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr Virus-Associated Post-tasnsplant Lymphoproliferative Disease. The 19th congress of APBMT. Oct.16, 2014. Hangzhou, China.
 11. Yamaguchi H.,Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Yui S, Inokuchi, K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 12. Hasegawa D, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Manabe A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 13. Hama A, Atsushi M, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie, M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Central Morphology Review of Childhood Bone Marrow Failure in Japan. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA
 14. Patel B, Huang D, Thota S, Przychodzen P, Sakaguchi H, Kojima S, Ogawa S, Sekeres M A, Makishima H, Jaroslaw P. Maciejewski. Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Can be Categorized

- By Ancestral Mutational Events. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA
15. Utsugisawa T, Uchiyama T, Ogura H, Aoki T, Isao Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Elevated Red Cell Reduced Glutathione Is a Novel Biomarker of Diamond-Blackfan Anemia. 56th ASH Annual Meeting. Dec.6 2014. San Francisco, USA.
 16. Yoshida N, Yabe H, Kudo K, Kobayashi R, Yabe M, Inoue M, Miki M, Sakamaki H, Kato K, Kawa K, Suzuki R, Watanabe K, Kojima S. Outcomes of Stem Cell Transplantation with Fludarabine and Melphalan Conditioning for Children with Acquired Bone Marrow Failure: A Nationwide Retrospective Study. 56th ASH Annual Meeting. Dec.7 2014. San Francisco, USA.
 17. Okuno U, Atsushi N, Muramatsu H, Yoshida K, Hama A, , Wang X, Xu Y, Kawashima N, Sakaguchi H, Doisaki S, Takahashi Y, Shiraishi, Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-Exome Sequencing Reveals a Paucity of Somatic Gene Mutations in Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.
 18. Narita A, Sekiya Y, Sakaguchi H, Nishio N, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, MD1*, Kamei M, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Predicting Response to Immunosuppressive Therapy By the Combination of Minor Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones and Lymphocyte Telomere Length in Children with Aplastic Anemia. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.
 19. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Doisaki S, Hama A, Wang X, Narita A, Kawashima N, Xu Y, Sakaguchi H, Takahashi Y, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250 Patients with Congenital Bone Marrow Failure. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.
 20. Kawshima N, Okuno Y, Sekiya Y, Wang X, Xu Y, Narita, Doisaki S, Kamei M, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Generation of Cell Lines Harboring SETBP1 Mutations By the Crispr/Cas9 System. 56th ASH Annual Meeting. Dec.8 2014. San Francisco, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況：

なし

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（中四国地区）

重症先天性好中球減少症の造血幹細胞移植の検討

担当責任者： 小林 正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学）

研究要旨

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は、慢性好中球減少、骨髓像での前骨髄球・骨髄球での成熟障害、生後早期からの重症細菌感染症の反復を特徴とする食細胞の数的異常による先天性骨髓不全症一つである。現在までに10種類以上の責任遺伝子が同定されているが、欧米、本邦ともに好中球エラストラーゼ遺伝子（ELANE）の変異を約75%に認めている。根治療法としては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、その成績、適切な移植時期についての一定の結論はない。今回、われわれは治療関連毒性軽減による移植成績の向上を目的に、MDS/AML進展前のSCN症例にfludarabineを中心とした骨髓非破壊的前処置による骨髓移植を9例、10回実施した。7例は移植後完全キメラを誘導でき、好中球減少は治癒した。1例で生着不全を認め、再移植で完全キメラを誘導できた。血縁間でのHLA一致同胞から移植症例2例で混合キメラであるが、好中球減少は認めず、易感染症はなく、良好な経過を継続している。MDS/AML進展前に骨髓非破壊的前処置による骨髓移植は有用と思われるが、前処置については問題点が残されている。今後、適切な移植時期、前処置法の選択については本邦症例を集積し、ガイドラインの作成が必要と思われる。

A. 研究目的

先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は慢性好中球減少、骨髓像での前骨髄球・骨髄球での成熟障害、生後早期よりの重症細菌感染症の反復を特徴とする難治性遺伝性疾患である。2011年の原発性免疫不全症の最新分類では、食細胞異常症の中に好中球減少症としてSCN1からSCN5まで、責任遺伝子によって分類されている。G-CSF製剤の投与により感染症に対する生命予後は劇的に改善されたが、長期のG-CSF投与により骨髓異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）への進展が報告されており、近年では根治療法として造血幹細胞移植が行われている。しかし、造血幹細胞移植における前処置法、移植時期等についての見解は一定していない。本研究では

SCNにおいてMDS/AML移行前にfludarabineを中心とした骨髓非破壊的前処置（RIC）による造血幹細胞移植（SCT）をおこない、その有効性や治療関連毒性を評価する。

B. 研究方法

2007年8月から2014年12月までに造血幹細胞移植を施行したSCNの9例を対象とした。年齢は1歳から17歳であり、男児6例、女児3例であった。原因遺伝子は8例でELA2の変異が確認された。1例はELA2、HAX1、GFI-1、G6PC3を解析したが変異を認められなかった。全例MDS/AMLを発症しておらず、G-CSFを使用しているにもかかわらず感染症が繰り返されており移植適応となった。4症例が最初の造

血幹細胞移植で拒絶となり、再移植を当院で行った。

移植細胞源はすべて骨髄細胞であり、HLA 一致血縁同胞が 4 例、HLA 一致非血縁が 2 例、HLA 一座不一致非血縁が 3 例であった。

前処置は全例 Fludarabin(Flu)125 mg/m²、Cyclophosphamide (CY) 100-160 mg/kg、Melphalan(L-PAM)70-90 mg/m²、TBI 3 Gy、ATG を使用した。GVHD 予防には全例 Tacrolimus(FK)+ short Methotrexate(MTX) を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究での遺伝子解析は、広島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会での承認を得た。

C. 研究結果

1 例のみ早期生着不全となり再移植を施行した。再移植は ATG を増量した以外は同じ全処置を行い、生着を誘導できた。血縁同胞からの 2 例が混合キメラとなり、DLI を数回施行したが、混合キメラを維持し、軽度の好中球減少はあるものの、易感染性はなく経過している。その他の症例はすべて移植後 1 年以上経過しているが、完全キメラを維持している。一部の症例で皮膚の GVHD を認めたが、重篤な移植関連合併症なく、通常の日常生活を送っている。

D. 考察

MDS/AML に進展した SCN 症例では造血幹細胞移植が唯一の根治療法となる。SCN 症例の国際的な登録組織である Severe Congenital Neutropenia International Registry (SCNIR) の解析では、1994 年から 2000 年の期間に登録された 348 例の SCN 症例のうち 35 例が MDS/AML へ進展している。このうち 24 例に造血幹細胞移植が実施され、17 例が治療関連毒

性などのために死亡しているように、治療成績は悪いと思われる。遺伝性造血器疾患から進展した MDS/AML は予後不良であることに加え、化学療法、移植前処置による治療関連毒性が予後不良の原因と推定される。SCN 症例の予後を改善するため、最近では G-CSF への反応不良例では MDS/AML に進展する前に造血幹細胞移植が試みられている。MDS/AML 進展前の造血幹細胞移植により治療成績、予後の改善は認められているが、骨髄破壊的前処置による治療関連毒性が課題となっている。最近、他の先天性免疫不全疾患において RIC による造血幹細胞移植が試みられるようになり、治療関連毒性の軽減、晩期障害の軽減が期待されている。しかし SCN 症例では反復感染に伴うリンパ球機能の活性化のため拒絶の可能性が高い。1989 年から 2005 年の日本における 18 例の SCN 移植症例の解析では、12 例に骨髄破壊的前処置が、6 例に RIC がおこなわれた。死亡は 2 例であり重篤な移植関連合併症も 2 例と少なかったが、5 例に生着不全が認められた。RIC の症例が比較的増えたことが一因と考えられるが、興味深いことにこの報告では ATG を前処置に加えることで良好な生着をもたらしていると考えられた。今回の検討からも、SCN の移植 9 例においても、ATG を使用しなかった血縁同胞ドナーの 2 例のうち 1 例が混合キメラとなり、ATG を使用した非血縁ドナー 3 例のうち、少量の ATG が使用された症例で生着不全が認められた。症例数が少ないため詳細は言及できないが、十分な ATG 投与によるリンパ球抑制が SCN の移植には必要である可能性が考えられた。

移植後の観察期間が短いため今後もひきつづき妊孕性を含めた長期合併症については定期的なフォロー、評価が必要である。今後、本邦における移植症例を集積し、本症における造血幹細胞移植の移植時期や前処置に関するガイドライン作成を予定している。

E. 結論

MDS/AML 進展前にフルダラピンを用いた中等度骨髄破壊的前処置による造血幹細胞移植を行い、比較的安全に実施でき、8 例中 6 例で完全キメラの誘導、全例で臨床症状の改善が認められた。今後、本邦における移植症例を集積し、本症における造血幹細胞移植の移植時期や前処置に関するガイドライン作成が必要と思われる。

F. 研究発表

学会発表

1. Akari N. Utsunomiya, Miyuki Tsumura, Norioki Ohno, Mizuka Miki, Hiroshi Kawaguchi, Kazuhiro Nakamura and Masao Kobayashi: Excessive Nitric Oxide production of CGD neutrophils induces the down-regulation of *NOS3* and *EDN1* expression in human endothelial cells. The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, Dec 6 - 9, 2014
2. Yoko Mizoguchi, Satoshi Okada, Miyuki Tsumura, Osamu Hirata, Shizuko Minegishi, Jean-Laurent Casanova, Tomohiro Morio, Masao Kobayashi: *STAT1* gain-of-function in patients with chronic mucocutaneous candidiasis can be detected by the excessive phosphorylation of *STAT1* in peripheral blood monocytes. The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, Dec 6 - 9, 2014
3. Seiich Hayakawa, Seiko Maeno, Norioki Ohno, Satoshi Okada, Yutaka Nishimura, Michiko Hayashidani, Masao Kobayashi:

Significant augmentation of regulatory T cells in early neonatal period. 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Prague, Czech, Oct 29 to Nov 1, 2014.

4. Yoko Mizoguchi, Aya Furue, Ikue Chijimatsu, Mizuka Miki, Keita Tomioka, Nakao Konishi, Atsushi Ono, Hiroshi Kawaguchi, Kazuhiro Nakamura and Masao Kobayashi: Early elimination of Factor VIII inhibitor by ITI with high dose immunoglobulin in hemophilia A children. WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2014 World Congress, Melbourne, May 11-15, 2014.

論文

1. Morishima T, Watanabe K, 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: 19-27, 2014.
2. Fujii Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M: Compound heterozygosity in GPR56 with bilateral frontoparietal polymicrogyria. *Brain & Development* 36: 528-31, 2014.
3. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Tajima G, Kobayashi M: Ictal electroencephalography and electromyography features in symptomatic infantile epileptic

- encephalopathy with late-onset spasms. *Neuropediatrics* 45: 36-41, 2014.
4. Kobayashi Y, Ishikawa N, Fujii Y, Nakamura K, Kobayashi M: A case of trisomy 18 with exacerbation of seizures triggered by administration of valproic acid. *Am J Med Genet A* 164A: 285-6, 2014.
 5. 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. *Journal of Leukocyte Biology* 95: 667-676, 2014.
 6. Joichi Y, Chijimatsu I, Yarita K, Kamei K, Miki M, Onodera M, Harada M, Yokozaki M, Kobayashi M, Ohge H: Detection of *Mucor velutinosus* in a blood culture after autologous peripheral blood stem cell transplantation: a pediatric case report. *Medical Mycology Journal* 55: E43-48, 2014.
 7. Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M: A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan. *Modern Rheumatology* 2014.
 8. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Samukawa M, Kusunoki S, Kobayashi M: A pediatric case of peripheral polyneuropathy with IgM anti-GM1 antibody associated with a group A beta-hemolytic streptococcus infection. *Pediatric Neurology* 51: 441-3, 2014. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.019. Epub 2014 Mar 27.
 9. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M: Increased interleukin-6 high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure* 2014. 10.007. (Epub ahead of print)
 10. 小林正夫, 川口浩史: 自己免疫性好中球減少症 日本内科学会雑誌 103: 1639-1644, 2014.
 11. 溝口洋子, 小林正夫: 重症先天性好中球減少症の病態解析研究の進歩 血液内科 68: 676-81, 2014.
 12. 土居岳彦, 小林正夫: 小児血液疾患 よくわかる最新知見 好中球異常症の概要と診断の進め方 小児科 55: 1577-1583, 2014.
 13. 岡田 賢, 小林正夫: IL-21 シグナルはナイーブB細胞をIL-2感受性にして形質細胞に分化させる 血液内科 69: 405-409, 2014.
 14. 川口晃司, 内田佳子, 齋藤敦郎, 宮田憲二, 長谷川大一郎, 小坂嘉之, 岩田あや, 仁紙宏之, 小林正夫: 同種骨髄移植が奏功した新規 ELANE 遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症 臨床血液 55: 2294-2299, 2014.

F . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（北海道地区）

北海道大学病院における原発性免疫不全症に対する移植症例の検討

担当責任者： 有賀 正 （北海道大学医学部医学研究科小児科学）

研究要旨

原発性免疫不全症（PID）における至適な造血幹細胞移植法を確立するため、本邦のPIDに対する造血幹細胞移植の現状を確認し、その問題点を明らかとすることを目的として北海道大学病院におけるPIDに対する移植症例の検討を行った。

1995年7月から2014年12月までの間に北海道大学病院小児科で造血幹細胞移植を行った延べ27移植（25症例）を対象に検討を行なった。全移植のEFSは $85.2\pm 6.8\%$ 、OS $92.6\pm 5.0\%$ であり、全体の移植成績としては比較的良好な結果であったが、CGD症例およびRICでの拒絶および混合キメラが課題である。

また生着を担保しつつ可能な限り移植前処置を軽減するため、各疾患各症例に応じた至適な移植前処置、移植ソースの選定、GVHD対策およびウイルス感染対策について今後より多数例での検討が必要である。

A. 研究目的

原発性免疫不全症（PID）における至適な造血幹細胞移植法を確立するため、本邦のPIDに対する造血幹細胞移植の現状を確認し、その問題点を明らかとする。そのための分担研究として北海道大学病院におけるPIDに対する移植症例の検討を行う。

B. 研究方法

北海道大学病院におけるPIDに対する造血幹細胞移植症例について後方視的に検討した。

対象は1995年7月から2014年12月までの間に北海道大学病院小児科で造血幹細胞移植を行った延べ27移植（25症例）男/女=22/3、年齢中央値2歳（0-31歳）を対象とした。疾患は、WAS7例、X-CGD7例、SCN3例、XSCID3例、高IgM2例、その他2例で、移植ソース別では、骨髄13移植（血縁/非血縁=4/9）、臍帯血11移植（全て非血縁）であった。移植前処置は骨髄

破壊的前処置（MAC）14移植、骨髄非破壊的前処置（RIC）13移植で、GVHD予防はCsAあるいはFK+mPSLが12移植、CsAあるいはFK+MTXが15移植であった。

C. 研究結果

全27移植のうち24移植で生着が確認された。1例は生着前にCYによる心筋障害で死亡した。拒絶された2移植は再移植にて生着が確認された。拒絶された2移植はいずれもCGD症例でRICでの移植であった。生着が得られた24移植のうち完全キメラは18移植、混合キメラ6移植であり、混合キメラとなった6移植は全てRICでの移植であった。移植前に何らかの感染症が完全には制御されない状態で移植前処置に入った移植は15移植でそのうちその感染が移植経過中に増悪したのは6移植であったが好中球減少時の感染症で死亡した症例はなかった。ウイルス再活性化は11移植に生じた。

全移植の EFS は $85.2 \pm 6.8\%$ 、OS $92.6 \pm 5.0\%$ であった。死亡例は急性 GVHD grade 4 と EBV による BLPD を合併した最年長 31 歳移植の CGD 症例、および前出の前処置の CY による心筋障害例の 2 例のみで、その他は全例生存している。

D. 考察

PID 全体の移植成績としては比較的良好な結果であったが、CGD 症例および RIC での拒絶および混合キメラが課題である。

また MAC では CY の心筋障害のような前処置薬剤の致死性毒性が問題となることが懸念され可能な限り移植前処置を軽減する必要がある一方で、混合キメラやそれによる自己免疫疾患の発症の危険性を低下せしめることも課題である。いわばこの相反する課題の解決こそ本研究班の使命であり各疾患各症例に応じた至適な移植前処置、移植ソースの選定および GVHD 対策が必要であり、より多数の症例での検討が必要と考えられる。

さらには PID では移植後のウイルス再活性化のリスクが高いものと考えられ、慎重なウイルスモニタリングと迅速な治療が必要と考えられた。

E. 結論

北海道大学病院における PID に対する造血幹細胞移植症例について後方視的に検討した。

CGD 症例および RIC での拒絶および混合キメラが課題であった。また生着を担保しつつ可能な限り移植前処置を軽減するため、各疾患各症例に応じた至適な移植前処置、移植ソースの選定、GVHD 対策およびウイルス感染対策について今後より多数例での検討が必要である。

F. 研究発表

学会発表

1. Ohshima J, Sugiyama M, Terashita Y, Sato T, Cho Y, Iguchi A, Ariga T. Risk factors and outcome of pulmonary complication of pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. 40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), April, 2014 (Milan, Italy)
2. Iguchi A, Sugiyama M, Terashita Y, Ohshima J, Sato T, Cho Y, Kobayashi R, and Ariga T. GVHD prophylaxis using MTX decreases pre-engraftment syndrome and accelerates engraftment after CBT.
3. 第 76 回日本血液学会学術集会、2014 年 10 月、大阪

論文

1. Sato T, Takahashi H, Hatakeyama S, Iguchi A, Ariga T. The TRIM-FLMN protein TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway. *Oncogene*. 2014 Mar 31;0. doi: 10.1038/onc.2014.68.
2. Horino S, Sasahara Y, Satoh M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Satoh A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of regulatory T cells in mixed chimera after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. *Pediatr Transplant*. 18: E25-E30, 2014.
3. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada O, Takei S. Pediatric

Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Recommendation for Vaccination in Pediatric Rheumatic Diseases. *Modern Rheumatol Mod Rheumatol*, 2014; Early Online: 1–9

4. 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*. 2014 Oct 6. pii: 1401467.
5. Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R,

Horikawa R, Yamada M, Betterle C, D Notarangelo L, Ariga T. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clinical Immunology* 2014;156, 36–42

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

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

造血幹細胞移植に関する各施設からのデータ収集（東北・中部地区）
キメリズム解析、遺伝子治療基礎研究、新たな感染症診断法、合併症予防・治療法の開発に関する
基礎研究

担当責任者：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
今井耕輔

研究要旨

日本造血細胞移植学会の統合データベースである TRUMP に登録された 509 例の原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植についての検討を行った。移植は 1974 年から 2012 年までに行われており、疾患別の内訳は、重症複合免疫不全症 192 例、Wiskott-Aldrich 症候群 112 例、慢性肉芽腫症 96 例、CD40L 欠損高 IgM 症候群 41 例、その他 68 例であった。

Wiskott-Aldrich 症候群の亜型である X 連鎖血小板減少症（XLT）については、造血幹細胞移植の有用性・安全性が明らかでなかったが、5 か国、15 施設からの 24 例の XLT に対する移植成績をまとめ、報告した。WAS に比べ高年齢での移植であったが（13 例が 6 歳以上）、85.1%の長期生存率を達成していた。

CD40L 欠損高 IgM 症候群については、1988 年～2012 年に診断された 56 症例、および HSCT を施行された 29 例を対象として解析を行った。56 例の長期生存率は 30%であり、平均生存年数は 23 年であり、自然予後不良であることが改めて示された。HSCT 非施行例は 28.2%であり、移植例の 65.9%と比較し、有意に不良であった（ $p=0.0231$ ）。5 歳までに移植を行った 14 例は全例生存しており、5 歳以上で移植した症例の 71.8%と比較し、有意に良好であった。

当科では、1984 年から 2014 年まで 57 例の造血幹細胞移植を行ってきた。20 年生存率は 48.8%だったが、2011 年-2014 年に移植した症例の生存率は、81.5%に向上しており、移植技術の向上が得られたと考えられた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症（PID）の中で自然経過が不良である病型、特に細胞性免疫不全症患者に対して、その根治療法として、造血幹細胞移植（骨髄移植、臍帯血移植）が行われて

いるが、希少疾患であるため、その方法については、確立されてはいない。

そこで、本研究では、日本造血細胞移植学会を母体とした統合データベース TRUMP に登録された PID に対する造血幹細胞移植の件数について調べ、国内の移植実態につい

て調べた。次に、Wiskott-Aldrich 症候群の亜型である X 連鎖血小板減少症に対する移植の実態について、国際調査を行った。また、CD40L 欠損高 IgM 症候群については、非移植例も含めて調査を行い、その予後について検討した。最後に当科における造血細胞移植について検討した。

B. 研究方法

TRUMP データベースについては、日本造血細胞移植学会統一データベースを参照し、解析を行った。WAS 遺伝子異常を持つ XLT 患者および CD40 遺伝子異常をもつ高 IgM 症候群の移植成績については、各主治医に後方視的に情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京医科歯科大学、および防衛医科大学校倫理審査委員会で承認を得られた研究計画に基づいて行われた。

C. 研究結果

日本造血細胞移植学会の統合データベースである TRUMP に登録された 509 例の原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植についての検討を行った(図 1)。移植は 1974 年から 2012 年までに行われており、疾患別の内訳は、重症複合免疫不全症 192 例、Wiskott-Aldrich 症候群 112 例、慢性肉芽腫症 96 例、CD40L 欠損高 IgM 症候群 41 例、その他 68 例であった。その他の中では、CVID 12 例、Chediak-Higashi 症候群 8 例、LAD 7 例、XLP 7 例、EDA-ID 5 例、重症好中球減少症 4 例、慢性皮膚粘膜カンジダ症 4 例、DiGeorge 症候群 3 例、高 IgE 症候群 3 例、IPEX 症候群 3 例、MonoMAC 症候群 3 例、DKC 2 例、家族性血球貪食症候

群 2 例、分類不能 5 例、であった。SCN、MonoMAC、DKC、FHL など疾患によっては、別のカテゴリに入っていると考えられるものもあるため、こうした疾患についての調査については、個別に行う必要があると考えられた。

Wiskott-Aldrich 症候群の亜型である X 連鎖血小板減少症 (XLT) については、造血幹細胞移植の有用性・安全性が明らかでなかったため国際調査が企画され、以前共同研究で行った XLT の国際調査例 (Albert M, et al, Blood, 2010) 173 例の中から、造血幹細胞移植を行った 24 例を抽出し、解析を行い報告した (Oshima K, et al, JoCI, 2014)。5 か国、15 施設からの登録があった。WAS に比べ高年齢での移植であったが (13 例が 6 歳以上)、85.1%の長期生存率を達成していた。前処置方法は大部分が骨髄破壊の前処置であったが、今後、骨髄非破壊の前処置による方法の開発も必要である。

CD40L 欠損高 IgM 症候群については、1988 年～2012 年に診断された 56 症例、および HSCT を施行された 29 例を対象として解析を行った。56 例の長期生存率は 30%であり、平均生存年数は 23 年と、自然予後不良であることが改めて示された。HSCT 非施行例は 28.2%であり、移植例の 65.9%と比較し、有意に不良であった ($p=0.0231$)。死因は、感染症が 8 例、悪性腫瘍が 2 例、肝不全が 2 例、その他が 2 例であった。移植群 29 例の解析では、5 歳までに移植を行った 14 例は全例生存しており、5 歳以上で移植した症例の 71.8%と比較し、有意に良好であった ($p=0.037$)。移植後死亡の 4 例は 15 歳以上のみであり、移植後の合併症も 10 歳以上の例で多く見られており、早期の

移植と移植方法の改善も今後の課題であると考えられた。今回の解析症例では、骨髄破壊的前処置が大部分であったが、今後、有効な骨髄非破壊的前処置の開発も必要であると考えられた。

当科では、1984年から2014年まで57例の造血幹細胞移植を行ってきた。20年生存率は48.8%だったが、2011年-2014年に移植した症例の生存率は、81.5%に向上しており、移植技術の向上が得られたと考えられた(図2)。

D. 考察

今回、CD40L欠損症は、遺伝子解析施行例を中心に、29例の移植例を集めたが、TRUMPデータベースでは、41例が登録されており、悉皆性においてはTRUMPデータの方がすぐれており、今後、日本造血細胞移植学会と連携して、解析を行っていくことが重要であると考えられた。XLT、CD40Lに対する移植では、どちらも骨髄破壊的前処置が用いられ、生着の面では、満足できる成績が得られていた。しかし、晩期障害の評価はこれからの課題であり、極早期の合併症(骨髄抑制に伴う細菌・真菌感染症、粘膜障害、VOD、心不全、肺障害など)を考えると骨髄非破壊的前処置の検討も必要であると考えられる。しかし、混合キメラ状態により、新たな合併症に難渋している症例も存在しており、十分なキメリズムを達成しつつ、早期、晩期合併症の少ない移植方法の開発が急務と考えられた。そのためにも希少疾患である本疾患においては、欧米との連携が必要であり、アメリカPIDTC、欧州EBMT/ESID-IEWPとの連携を今後も強化していく予定である。

また、海外学会では、造血幹細胞遺伝子治療も盛んであり、X連鎖重症複合免疫不全症、ADA欠損症、Wiskott-Aldrich症候群が国際共同治験中であり、それ以外の疾患についても開発中である。先天性の遺伝性疾患である原発性免疫不全症は、遺伝子治療の有用性が証明された疾患群であり、GVHDがない点からも、日本でも推進されていくべきであると考えられた。

E. 結論

原発性免疫不全症に対する移植法については、前処置法、GVHD予防法、感染症に対する予防および治療法、移植後早期合併症のコントロール、晩期合併症の対策など、改善の余地は多々ある。国内未承認薬の問題も大きく、継続して、研究を重ね、患者の予後改善に寄与するべきと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 宮本智史、足洗美穂、岡野翼、小林千佳、宮脇零士、青木由貴、富澤大輔、高木正稔、梶原道子、今井耕輔、森尾友宏. Fludarabine+Busulfanによる前処置を用いた重症先天性好中球減少症に対する造血幹細胞移植. 第22回食細胞機能異常症研究会. 東京, 2014年12月13日
2. 岡本浩之、和田泰三、村岡正裕、榊原康久、東馬智子、谷内江昭宏、宮本智史、青木由貴、富澤大輔、今井耕輔、森尾友宏. 再生不良性貧血移植後の汎血球減少において認められたCD177(HNA-2)に対する抗好中球抗体. 第5回関東甲越

- 免疫不全症研究会. 東京, 2014年9月21日
3. 小林千佳、宮脇零士、青木由貴、富澤大輔、今井耕輔、高木正稔、梶原道子、森尾友宏、水谷修紀. 重症先天性好中球減少症 (ELANE 変異) に対して同種臍帯血移植を施行した 2 例. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会. 沖縄, 2014 年 3 月 7 日
 4. 岡野翼、奥津美夏、宮脇零士、高島健浩、青木由貴、富澤大輔、高木正稔、梶原道子、今井耕輔、水谷修紀、森尾友宏. 非結核性抗酸菌感染後の NEMO 異常症に対して非血縁者間骨髄移植を施行した 1 例. 第 128 回小児血液腫瘍免疫懇話会. 東京, 2014 年 5 月 23 日
 5. 岡野翼、今井耕輔、宮脇零士、奥津美夏、高島健浩、青木由貴、富澤大輔、高木正稔、梶原道子、水谷修紀、森尾友宏. 炎症性腸疾患と Mycobacterium avium 感染症を合併した NEMO 異常症に対する非血縁者間骨髄移植. 第 56 回小児血液・がん学会. 岡山 2014 年 11 月 28 日
 6. Imai K, Okawa T, Miyawaki R, Takashima T, Mitsuiki N, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwara 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. ESID/EBMT Inborn Errors Working Party Conference. Munich, Germany. 2014. Oct.18
 7. 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. 16th Biennial Meeting of the European society for immunodeficiencies, 2014. Oct.30.
 8. 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). Seattle, 2014. May.3

論文

1. Oshima K, Imai K, Albert MH, Bittner TC, Strauss G, 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 (2014) [Epub ahead of print]
2. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell

transplantations for CD40 ligand
deficiency in Japan. J Allergy Clin
Immunol (2015) [in press]

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

図 1: TRUM データにおける基礎疾患の割合

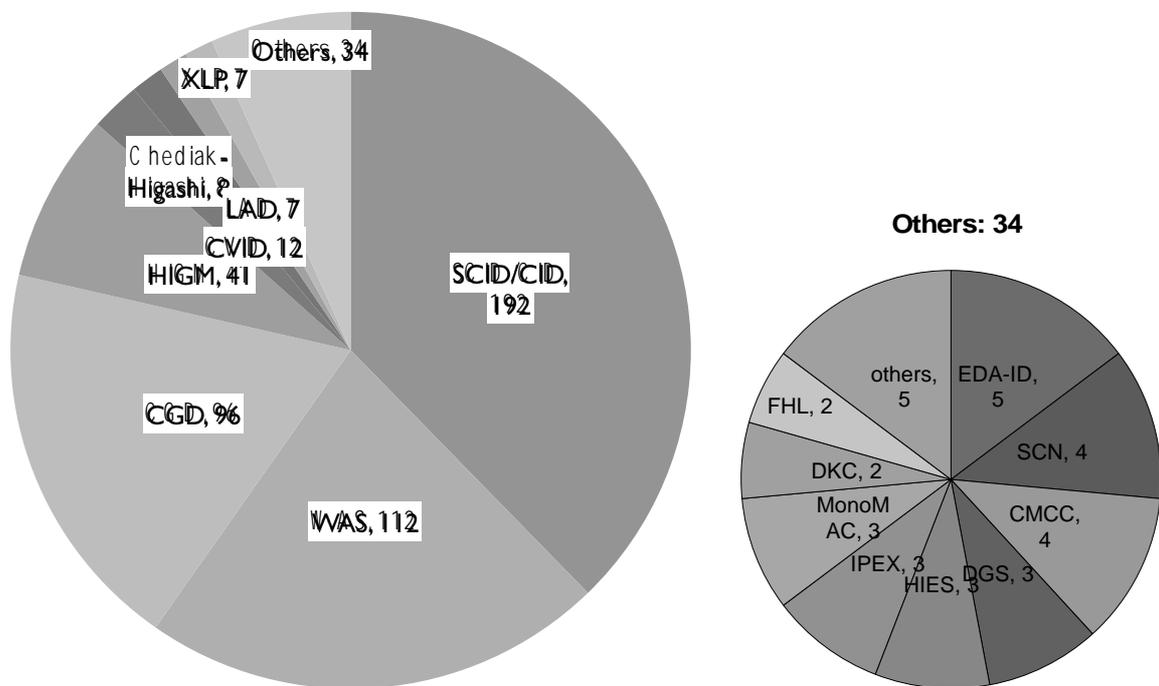
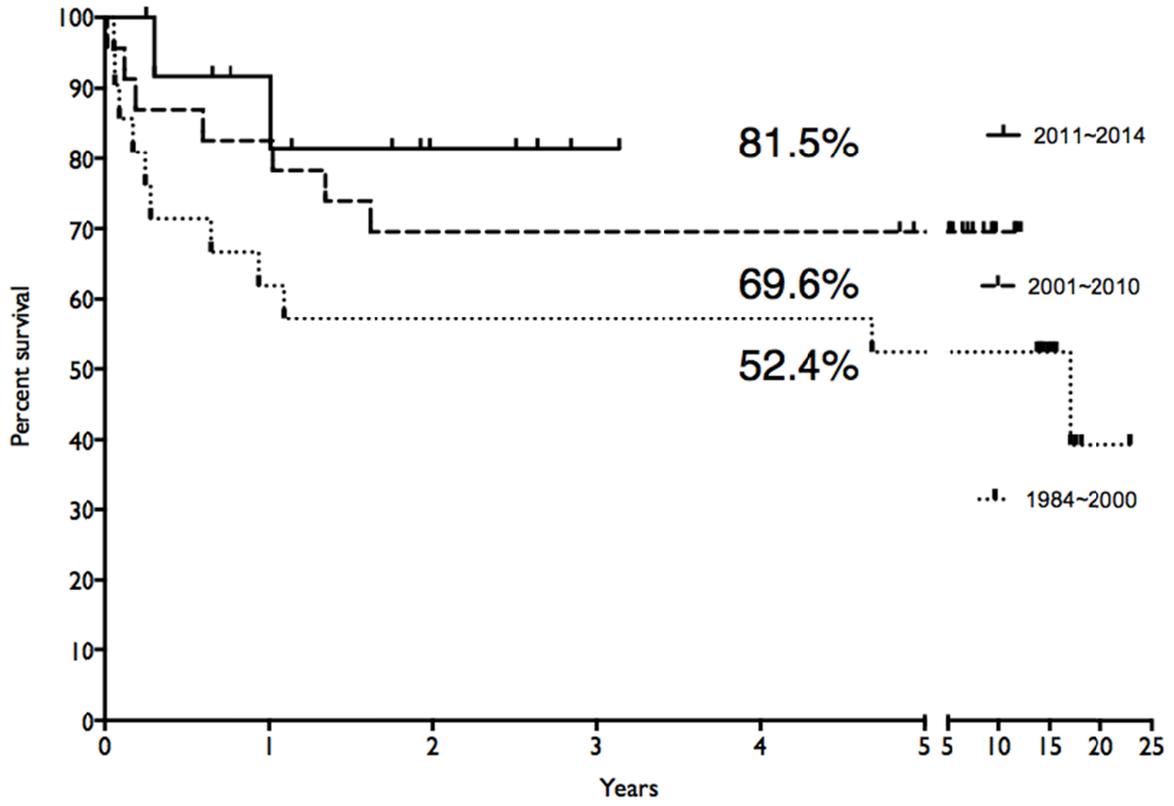


図 2: 当科における造血幹細胞移植の年代別成績



学会等発表実績

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果 (発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: an association of non-random X-chromosome inactivation and uniparental isodisomy 6.(ポスター)	Takada H, Takimoto T, Ishimura M, Urata M, Morio T, Hara T	16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Prague)	Oct 29-Nov 1, 2014	国外
Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses.(ポスター)	Mitsuiki N, Yang X, Bartol S, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, Burg VD, Zeim MV, Ohara O, Morio T	16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Prague)	Oct 29-Nov 1, 2014	国外
Association between primary immunodeficiency diseases and vasculitis syndrome.(ポスター)	Hara T, Ishimura M, Takada H, Kusuda Y, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H	16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Prague)	Oct 29-Nov 1, 2014	国外
Safety and tolerability of Hizentra in patients with primary immunodeficiency in Japan, Europe, and the US.(ポスター)	Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Hara T, Rojavin M, Hu W, Hubsch A, Nonoyama S	16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Prague)	Oct 29-Nov 1, 2014	国外
Safety, Tolerability, and Efficacy of Hizentra in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency over 48 Weeks.(ポスター)	mai K, Kanegane H, Yamada M, Takada H, Ariga T, Kobayashi M, Rojavin M, Bexon M, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (San Diego)	Feb.28-Mar.4.2014	国外
Health-related quality of life of Japanese patients with primary immunodeficiency diseases receiving IgPro20, a 20% liquid subcutaneous immunoglobulin (Hizentra).(ポスター)	Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Tsutani K, Igarashi A, Bexon M, Rojavin M, Kobayashi M, Lawo JP, Zbrozek A, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (San Diego)	Feb.28-Mar.4.2014	国外
An Early and Non-invasive Diagnostic Method for Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis.(口頭発表)	Ishimura M, Mizuno Y, Takada H, Ohga S, Hara T	FISP/M.(Fukuoka)	Aug.30.2014.	国内
本邦における ICF 症候群 5 例の検討(口頭発表)	釜江智佳子、加藤環、小原收、本間健一、今井耕輔、久保田健夫、野々山恵章。	名古屋(第 117 回日本小児科学会学会学術集会)	平成 26 年 4 月 11 日 -13 日	国内
Muckle-Wells 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異の検討(口頭発表)	中川権史、西小森隆太、Eva Gonzalez-Roca、Juan I. Arosutegui、河合利尚、梅林宏明、武井修治、小林法元、小原收、井澤和司、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	第 37 回日本小児遺伝学会学術集会	平成 26 年 4 月 10 日	国内

次世代シーケンサーを用いた、"変異陰性 TRAPS"における体細胞モザイクの検索(ポスター)	中川権史、西小森隆太、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	第117回日本小児科学会学術集会	平成26年4月11日 -13日	国内
当科におけるFHL(家族性血球貪食性リンパ組織球症)スクリーニングの現状(ポスター)	堀雅之、八角高裕、西小森隆太、平家俊男	第117回日本小児科学会学術集会	平成26年4月11日 -13日	国内
自己炎症性疾患における診療研究の最新開 "炎症"と小児発熱性疾患 疾患特異的 iPS 細胞を用いた CINCA/NOMID における骨幹端家系性の機序解明(口頭発表)	西小森隆太、横山宏司、梅田雄嗣、池谷真、中川権史、納富誠司郎、八角高裕、田中孝之、斎藤潤、小田紘嗣、小原収、中山直樹、戸口田淳也、平家俊男	第117回日本小児科学会学術集会	平成26年4月11日 -13日	国内
罹患者由来 iPS 細胞を用いた CINCA 症候群における関節病態の解明(口頭発表)	横山宏司、西小森隆太、納富誠司郎、田中孝之、斎藤潤、梅田雄嗣、池谷真、中畑龍俊、戸口田淳也、平家俊男	第117回日本小児科学会学術集会	平成26年4月11日 -13日	国内
エクソンスキップに伴い非典型的な表現型を呈した Filamin A 異常症の兄弟例(口頭発表)	小田紘嗣、河合朋樹、中川権史、日衛嶋栄太郎、井澤和司、西小森隆太、小原収、沼部博直、平家俊男	第117回日本小児科学会学術集会	平成26年4月11日 -13日	国内
Muckle-Wells 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異の検討(ポスター)	中川権史、西小森隆太、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	平成26年4月24日 -26日	国内
ヒト免疫とリウマチ性疾患 自己炎症性疾患とリウマチ性疾患の Crossroad CINCA 症候群/NOMID の骨幹端過形成をとりあげて(口頭発表)	西小森隆太、横山宏司、梅田雄嗣、池谷真、中川権史、納富誠司郎、八角高裕、田中孝之、斎藤潤、小田紘嗣、小原収、中山直樹、戸口田淳也、平家俊男	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	平成26年4月24日 -26日	国内
IBD 患者では有意な Mucosal associated invariant T 細胞の減少、アポトーシスの亢進が認められる(口頭発表)	日衛嶋栄太郎、河合朋樹、仲瀬裕志、鶴山竜昭、森本剛、八角高裕、松浦稔、吉野琢哉、池内浩基、久松理一、河田健二、酒井義治、千葉勉、西小森隆太、平家俊男	第51回日本消化器免疫学会総会(京都)	平成26年7月10日 -11日	国内
アナキンラを用いて治療を行った高 IgD 症候群の2例(口頭発表)	下寺佐栄子、西小森隆太、吉岡耕平、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	第24回小児リウマチ学会総会・学術集会	平成26年10月3日-5日	国内
当科における FHL(家族性血球貪食性リンパ組織球症)スクリーニングの現状(ポスター)	堀雅之、八角高裕、西小森隆太、平家俊男	第43回日本臨床免疫学会総会	平成26年10月22日 -24日	国内
免疫疾患のホットピック IBD 患者では有意な Mucosal associated invariant T 細胞の減少、アポトーシスの亢進が認められる(口頭発表)	西小森隆太、日衛嶋栄太郎、河合朋樹、仲瀬裕志、鶴山竜昭、森本剛、八角高裕、松浦稔、吉野琢哉、池内浩基、久松	第43回日本臨床免疫学会総会	平成26年10月22日 -24日	国内

	理一、河田健二、酒井義治、千葉勉、平家俊男			
インフラマソーム(口頭発表)	西小森隆太、中川権史、横山宏司、平家俊男	第 43 回日本臨床免疫学会総会	平成 26 年 10 月 22 日 -24 日	国内
The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan. (ポスター)	Yamaguchi H., Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Yui S, Inokuchi, K, Ito E, Ogawa S, Kojima S.	56th ASH Annual Meeting.	Dec.6 2014.	海外
Whole-Exome Sequencing Reveals a Paucity of Somatic Gene Mutations in Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. (ポスター)	Okuno U, Atsushi N, Muramatsu H, Yoshida K, Hama A, , Wang X, Xu Y, Kawashima N, Sakaguchi H, Doisaki S, Takahashi Y, Shiraishi, Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S.	56th ASH Annual Meeting.	Dec.8 2014.	海外
Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250 Patients with Congenital Bone Marrow Failure. (ポスター)	Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Doisaki S, Hama A, Wang X, Narita A, Kawashima N, Xu Y, Sakaguchi H, Takahashi Y, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S.	56th ASH Annual Meeting.	Dec.8 2014.	海外
Diagnosis of Fanconi anemia by FANCD2 monoubiquitination analysis. (口頭発表)	川島 希、関屋 由子、成田 敦、王 希楠、土居崎 小夜子、奥野 友介、村松 秀城、入江 正寛、濱 麻人、高橋 義行、小島 勢二.	第 76 回日本血液学会学術集会	平成 26 年 10 月 30 日	国内
血縁パブロー致ドナーから造血幹細胞移植を行った慢性肉芽腫症の一例. (口頭発表)	亀井 美智、村松 秀城、西川 英里、関屋 由子、成田 敦、川島 希、王 希楠、奥野 友介、土居崎 小夜子、入江 正寛、濱 麻人、伊藤 康彦、矢崎 信、高橋 義行、小島 勢二.	56 回日本小児血液・がん学会学術集会	平成 26 年 11 月 29 日	国内
結核感染症から診断に至った STAT1 遺伝子変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症の 1 例. (口頭発表)	片岡 伸介、村松 秀城、関屋 由子、川島 希、成田 敦、土居崎 小夜子、亀井 美智、奥野 友介、入江 正寛、濱 麻人、高橋 義行、小島 勢二.	56 回日本小児血液・がん学会学術集会	平成 26 年 11 月 28 日	国内
アトバコンが有効であった小児ニューモシスチス肺炎の 2 例 (口頭発表)	植木将弘、山崎康博、山田雅文、小林一郎、有賀正	第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会	平成 26 年 10 月 18 日 -19 日	国内

単球/マクロファージに特異的に NADPH oxidase 活性を有し非典型的臨床家かを呈する X-CGD の 1 例(口頭発表)	大倉有加、山田雅文、小林一郎、栗林 太、有賀 正	第 22 回食細胞機能異常症研究会	平成 26 年 12 月 13 日	国内
自己免疫疾患をきたす免疫不全症(口頭発表)	小林一郎	第 117 回日本小児科学会総会	平成 26 年 4 月 11 日 -13 日	国内
多彩な自己免疫疾患を呈する IPEX 症候群(口頭発表)	小林一郎	第 42 回日本臨床免疫学会総会	平成 26 年 9 月 25 日 -27 日	国内
PECED および IPEX 症候群における抗トリプトファン水酸化酵素-1 抗体および抗 AIE-75 抗体の疾患特異性の検討。(口頭発表)	千田奈津子 小林一郎 植木将弘 山崎康博 竹崎俊一郎 堀川玲子 Notarangelo LD Betterle C 山田雅文 有賀正	第 42 回日本臨床免疫学会総会	平成 26 年 9 月 25 日 -27 日	国内
生体防御:免疫不全・自己炎症・自己免疫(口頭発表)	小林一郎	日本小児科学会専門医のためのインテンシブコース	平成 26 年 8 月 9 日-10 日	国内
自己免疫疾患を呈する原発性免疫不全症(口頭発表)	小林一郎	第 3 回東北小児膠原病研究会	平成 26 年 11 月 1 日	国内
Fludarabine+Busulfan による前処置を用いた重症先天性好中球減少症に対する造血幹細胞移植(口頭発表)	宮本智史, 足洗美穂, 岡野翼, 小林千佳, 宮脇零士, 青木由貴, 富澤大輔, 高木正稔, 梶原道子, 今井耕輔, 森尾友宏	第 22 回食細胞機能異常症研究会	平成 26 年 12 月 13 日	国内
再生不良性貧血移植後の汎血球減少において認められた CD177 (HNA-2) に対する抗好中球抗体(口頭発表)	岡本浩之、和田泰三、村岡正裕、榊原康久、東馬智子、谷内江昭宏、宮本智史、青木由貴、富澤大輔、今井耕輔、森尾友宏	第 5 回関東甲越免疫不全症研究会	平成 26 年 9 月 21 日	国内
炎症性腸疾患と Mycobacterium avium 感染症を合併した NEMO 異常症に対する非血縁者間骨髄移植(口頭発表)	岡野 翼, 今井耕輔, 宮脇零士, 奥津美夏, 高島健浩, 青木由貴, 富澤大輔, 高木正稔, 梶原道子, 水谷修紀, 森尾友宏	第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会	平成 26 年 11 月 29 日	国内
重症先天性好中球減少症(ELANE 変異)に対して同種臍帯血移植を施行した 2 例(口頭発表)	小林千佳、宮脇零士、青木由貴、富澤大輔、今井耕輔、高木正稔、梶原道子、森尾友宏、水谷修紀	第 36 回日本造血細胞移植学会総会	平成 26 年 3 月 7 日	国内
非結核性抗酸菌感染後の NEMO 異常症に対して非血縁者間骨髄移植を施行した 1 例(口頭発表)	岡野翼、奥津美夏、宮脇零士、高島健浩、青木由貴、富澤大輔、高木正稔、梶原道子、今井耕輔、水谷修紀、森尾友宏	第 128 回小児血液腫瘍免疫懇話会	平成 26 年 5 月 23 日	国内
Hematopoietic stem cell transplantations for severe chronic mucocutaneous candidiasis due to gain of function mutations in STAT1(口頭発表)	K. IMAI, T.Okawa, R.Miyawaki, T. Takashima, N.Mitsuiki, Y.Aoki, D.Tomizawa, M. Kajiwara, Y.Ozaki,T. Imai, T. Wada, S. Okada, T. Morio	ESID/EBMT Inborn Errors Working Party Conference	Nov.28.2014	国外

Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-delta syndrome (ポスター)	K. Imai, Y. Tsujita, K. Mitsui-Sekinaka, N. Mitsuiki, T. Takashima, T. Okano, Y. Aoki, F. Kimoto, M. Inoue, F. Iwasaki, T. Kaneko, T. Waragai, H. Sano, A. Kikuta, T. Morio, S. Nonoyama, Hematopoietic stem cell transplantation for the patients with activated PI3K-delta syndrome	16th Biennial Meeting of the European society for immunodeficiencies, 2014.10.30	Oct.30.2014	国外
Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in Japan: 1974-2010 (ポスター)	K.Imai,Y.Horikoshi,K.Kato,H Yabe, S. Nonoyama, T. Morio	4th annual scientific workshop of primary immunodeficiency treatment consortium (PIDTC)	May.3.2014	国外

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所	発表した時期	国内・外の別
Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: A novel association with maternal uniparental isodisomy 6.	Takimoto T, Takada H, Ishimura M, Kirino M, Hata K, Ohara O, Morio T, Hara T	Neonatology	2015	
Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection in three infants.	Kido J, Mizukami T, Ohara O, Takada H, Yanai M	Pediatrics International	in press	
Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms.	Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T	PLoS One	2014	
Two Novel Gain-of-Function Mutations of STAT1 Responsible for Chronic Muco-cutaneous Candidiasis Disease: Impaired Production of IL-17A and IL-22, and the Presence of anti-IL-17F Autoantibody.	Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, Morio T, Onodera M, Ueki M, Watanabe N, Takada H, Takezaki S, Chida N, Kobayashi I, Ariga T	J Immunol	2014	
Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome.	Yamamura K, Takada H, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Nagata H, Takimoto T, Ishimura M, Morihana E, Ohga S, Hara T	Rheumatology (Oxford)	2014	

Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases.	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	J Clin Immunol	2014	
Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant.	Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T	Pediatr Transplant	2014	
Mutations of NOTCH3 in childhood pulmonary arterial hypertension.	Chida A, Shintani M, Matsushita Y, Sato H, Eitoku T, Nakayama T, Furutani Y, Hayama E, Kawamura Y, Inai K, Ohtsuki S, Saji T, Nonoyama S, Nakanishi T.	Mol Genet Med.	2014	国外
Efficacy and Safety of IgPro20, a Subcutaneous Immunoglobulin, in Japanese Patients with Primary Immunodeficiency Diseases.	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.	J Clin Immunol. 34:204-211.	2014	国外
Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency.	Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Boby Gaspar H, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhandler E, Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML.	Front Immunol	2014	国外
Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells.	Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S.	J Allergy Clin Immunol	2014	国外
Cord blood transplantation is associated with rapid B cell neogenesis compared with bone marrow transplantation.	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, Honma K, Nonoyama S, Mizutani S, Morio T.	Bone Marrow Transplant.	2014	国外
Chromosome 9q33q34 microdeletion with early infantile epileptic encephalopathy, severe dystonia, abnormal eye movements, and nephroureteral malformations.	Matsumoto H, Zaha K, Nakamura Y, Hayashi S, Inazawa J, Nonoyama S.	Pediatr Neurol.	2014	国外

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene.	Oshima K, Imai K, Albert M.H, Bittner T.C, Strauss G, Filipovich A.H, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz K.R, Casper J.T, Notarangelo L.D, Ochs H.D, Nonoyama S.	J Clin Immunol. in press.	2014	国外
自己炎症性疾患の新展開（総説）	西小森隆太、中川権史、粟屋美絵、河合朋樹、八角高裕、平家俊男	臨床リウマチ	2014	国内
BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.	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 Ş, 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, Mazzucchelli 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	J Allergy Clin Immunol.	2014	国外
Real-time single-cell imaging of protein secretion.	Shirasaki Y, Yamagishi M, Suzuki N, Izawa K, Nakahara A, Mizuno J, Shoji S, Heike T, Harada Y, Nishikomori R, Ohara O.	Sci Rep.	2014	国外
Aicardi-Goutières syndrome is caused by IFIH1 mutations.	Oda H, Nakagawa K, Abe J, Awaya T, Funabiki M, Hijikata A, Nishikomori R, Funatsuka M, Ohshima Y, Sugawara Y, Yasumi T, Kato H, Shirai T, Ohara O, Fujita T, Heike T.	Am J Hum Genet.	2014	国外

Munc13-4 deficiency with CD5 downregulation on activated CD8+ T cells.	Wada T, Yasumi T, Toma T, Hori M, Maeda S, Umeda K, Heike T, Adachi S, Usami I, Yachie A.	Pediatr Int.	2014	国内
Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway.	Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J.	Arthritis Rheumatol.	In press	国外
Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype.	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.	J Neurol Sci.	2014	国外
Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia.	Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S.	Br J Haematol.	2014	国外
Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis.	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.	J Leukoc Biol.	2014	国外
Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	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, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G.	Haematologica.	2014	国外

Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis.	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.	J Leukoc Biol	2014	国外
A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan.	Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M.	Mod Rheumatol	Epub ahead of print	国外
真菌感染症 - カビを極める：真菌に対する感染防御機構。	竹崎 俊一郎、有賀 正	小児内科	2014	国内
自己免疫性内分泌疾患などを呈する免疫不全症。	小林一郎	小児内科	2014	国内
免疫不全を疑う時：家族歴・病歴/緊急に対応すべき免疫不全症を含めて	有賀正	小児内科	2014.1	国内
原発性免疫不全症の差分	山田雅文、有賀正	日本医事新報	投稿中	国内
Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome.	Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Betterle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T.	Clin Immunol	2014.11	国外
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.	Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, Morio T, Onodera M, Ueki M, Watanabe N, Takada H, Takezaki S, Chida N, Kobayashi I, Ariga T.	J Immunol	2014.11	国外
Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan.	Akimoto T, Cho K, Hayasaka I, Morioka K, Kaneshi Y, Furuta I, Yamada M, Ariga T, Minakami H.	Pediatr Res	2014.11	国外
The TRIM-FLMN protein TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway.	Sato T, Takahashi H, Hatakeyama S, Iguchi A, Ariga T.	Oncogene	2014.3	国外
Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases.	Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo JP, Nonoyama S, Hara T,	J Clin Immunol.	2014	国外

	Miyawaki T.			
Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.	Pediatr Transplant	2014	国外
Fusarium falciforme infection in a patient with chronic granulomatous disease.	Okura Y, Kawamura N, Okano M, Toita N, Takezak S, Yamada M, Kobayashi I, Ariga T		inpress	国外
Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene.	K.Oshima, K.Imai, M.H. Albert, T.C. Bittner, G.Strauss, A.H. Filipovich, T.Morio, N.Kapoor, J.Dalal, K.R. Schultz, J.T. Casper, L.D. Notarangelo, H.D. Ochs, S.Nonoyama	J Clin Immunol	Epub ahead of print	国外