

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行期医療体制構築、データベースの確立に関する研究

研究分担者 笹原 洋二
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野・准教授

研究要旨

PMS2 異常症は、DNA ミスマッチ修復を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、低ガンマグロブリン血症を呈し、PMS2 遺伝子異常により発症する。RIDDLE 症候群は蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、低ガンマグロブリン血症を呈し、 α フェトプロテインが高値となり、RNF168 遺伝子異常により発症する。いずれも悪性腫瘍合併率が高い疾患である。

本症候群は発症頻度が非常に稀であるため、しばしば早期確定診断が困難な場合がある。今回我々は、この2疾患の疾患概要をまとめ、診断方法とその進め方が明確となるような臨床像と重症度分類などよりなる診断基準を改訂した。また、治療やフォローアップ指針、成人期診療の課題についても含めて明記した。

A. 研究目的

PMS 異常症および RIDDLE 症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂することを目的とする。

B. 研究方法

疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後をまとめ、更に診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成した。

C. 研究結果

以下に改訂した診療ガイドラインを示す。

<PMS2異常症>

1章 疾患の解説

疾患背景

PMS2 異常症(PMS2 deficiency)は、DNA ミス

放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。リンチ症候群(Lynch syndrome)とともに mismatch repair cancer syndrome を構成する症候群の一つであり、カフェオレ斑があり、悪性腫瘍を高率に合併するが、免疫学的には低ガンマグロブリン血症を呈する^{1,2)}。

原因・病態

DNA ミスマッチ修復に重要な PMS2 遺伝子の病的バリエーションによる。常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる。類縁疾患概念として MLH1、MSH2、MSH6 遺伝子異常によるリンチ症候群があり、DNA ミスマッチ修復遺伝子群の生殖細胞系列の変異による遺伝性疾患である^{1,2)}。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 易感染性
3. カフェオレ斑
4. 悪性腫瘍の高頻度合併

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他を高率に合併する。

2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、カフェオレ斑を認めることが多い。

3) 検査所見

1. T細胞数は正常
2. B細胞数の減少
3. IgGとIgAの低下、IgMの上昇
免疫グロブリンクラススイッチ異常による。

4) 鑑別診断

類縁疾患とともに mismatch repair cancer syndrome を構成する。特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症の類縁疾患としてリンチ症候群がある。

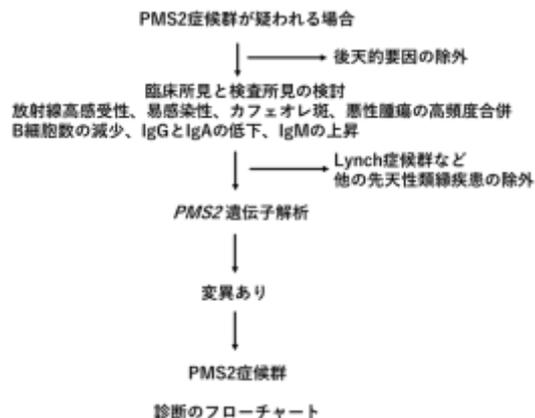
重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

診断

臨床症状と免疫学的検査所見を満たし、PMS2 遺伝子の両アレルに病的バリエントを認める場合に PMS2 異常症と診断する。



治療

免疫不全状態の程度により、免疫グロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである³⁾。

フォローアップ指針

造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響するため、長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

易感染性、カフェオレ斑、悪性腫瘍の合併やその家族歴があり本症候群が疑われる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進めることが必要である。

両親がヘテロの病的バリエントをもつ場合が多いため、十分な遺伝情報と遺伝カウンセリングの必要性について情報を提供する。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。悪性腫瘍の合併が予後に大きく影響するため、長期的フォローアップを行い、悪性腫瘍合併のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

社会保障

小児慢性特定疾患：

10 免疫疾患 大分類 2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類 16

指定難病：

原発性免疫不全症候群 告知番号 53

文献

- 1) Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205: 2465-2472.
- 2) Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010; 5: e12260.
- 3) Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018; 9: 2-17.

2章 推奨

CQ1 ST合剤および抗真菌薬は感染予防に使用すべきか？

推奨

ST合剤および抗真菌薬による重症細菌・真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

エビデンスの強さ: Grade B 推奨の強さ: 推奨 1

要約

この疾患では免疫不全に起因する重症細菌感染やニューモシスチス感染、真菌感染の予防は重要である。

解説

DNA修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgGとIgAの低下、IgMの上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。一方で、臨床的に明らかな免疫不全を呈しない症例も報告されている³⁾。この疾患におけるST合剤および抗真菌薬の感染予防効果を確認した報告はないが、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防におけるST合剤の有効

性^{4,5)}および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性⁶⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

検索式

PubMedで2022年4月8日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる6件を参考文献とした。

1. “PMS2” AND “chemoprophylaxis” 11 件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642件

参考文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205:2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010;5:e12260.
3. Tesch VK, IJspeert H, Raicht A, et al. No overt clinical immunodeficiency despite immune biological abnormalities in patients with constitutional mismatch repair deficiency. *Front Immunol* 2018;9:2-17.
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1977;297(26):1419-1426.
5. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-1632.
6. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-2422.

CQ2 免疫グロブリン製剤の定期投与は感染予防として必要か？

推奨

低IgG血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的な免疫グロブリン製剤の投与が推奨される。

エビデンスの強さ:Grade B 推奨の強さ:推奨1要約

この疾患ではDNA修復機構と免疫グロブリンクラススイッチ異常により、IgGとIgAの低下、IgMの上昇と易感染性を伴う^{1,2)}。そのため、免

疫グロブリン製剤の定期投与による感染予防は重要である。

解説

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。本疾患においても、低IgG血症を呈している場合、あるいは低IgG血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

検索式

PubMedで2022年4月8日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる4件を参考文献とした。

1. “PMS2” AND “chemoprophylaxis” 11件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642件

参考文献

1. Péron S, Metin A, Gardés P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008; 205:2465-2472.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLOS One* 2010;5:e12260.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1-S46.

CQ3 悪性腫瘍のモニタリングは必要か？

推奨

この疾患ではDNA修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

エビデンスの強さ:Grade B 推奨の強さ:推奨1要約

この疾患はDNAミスマッチ修復に重要なPMS2遺伝子異常により、造血器腫瘍、大腸癌、脳腫瘍、その他の悪性腫瘍を高率に合併する^{1,2)}。そのため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングは重要である。

解説

PMS2遺伝子の生殖細胞系列異常によるDNAミスマッチ修復不全を基盤としているため、造血

器腫瘍やその他の悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する^{1, 2)}。DNAミスマッチ修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

検索式

PubMedで2022年4月8日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる3件を参考文献とした。

1. “PMS2” AND “malignancy” 1,593件
2. “immunodeficiency” AND “malignancy” 37,691件

参考文献

1. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018;36:2961-2968.
2. Offer SM, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, et al. Unique DNA repair gene variations associated with the primary antibody deficiency syndromes IgAD and CVID. *PLoS One* 2010;5:e12260.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Counsel* 2017;26:387-434.

<RIDDLE症候群>

疾患背景

蛋白ユビキチン化異常を基盤とした特徴的な身体所見と放射線感受性を呈する免疫不全症であり、悪性腫瘍合併率が多い疾患である。 α フェトプロテイン (AFP) が高値となることも特徴である。責任遺伝子は、RING型E3ユビキチンリガーゼをコードする*RNF168*遺伝子である^{1, 2)}。

病因・病態

RING型E3ユビキチンリガーゼをコードする*RNF168*遺伝子の病的バリエーションによる。*RNF168*はユビキチン化ヒストンH2Aへ結合し、DNA二重鎖損傷修復機構に重要な役割を果たす分子である。常染色体潜性(劣性)遺伝形式をとる^{1, 2)}。

臨床像と重症度分類

1) 臨床症状

1. 放射線高感受性
2. 免疫不全による易感染性
3. 特異的顔貌
4. 運動機能障害
5. 学習障害
6. 低身長
7. 悪性腫瘍の高頻度合併

2) 身体所見

上記臨床症状に伴い、特異的顔貌や低身長を

呈することが多い。

毛細血管拡張も認め、毛細血管拡張性運動失調症と類似の症状所見をとるが、小脳失調は認めないとされる。

3) 検査所見

1. 血清 IgG値とIgA値の低下
2. α フェトプロテイン (AFP) の上昇

DNA二重鎖損傷に対する修復機構として、ATMや制御因子の凝集体形成が必要であるが、これらのDNA損傷部位への凝集体リクルートが欠損している。

4) 鑑別診断

毛細血管拡張性運動失調症と類似の症状所見を認めるため、本症候群が疑われる場合、臨床所見と免疫学的所見の検討を行い、最終的に*RNF168*遺伝子の病的バリエーションを検索する必要がある。

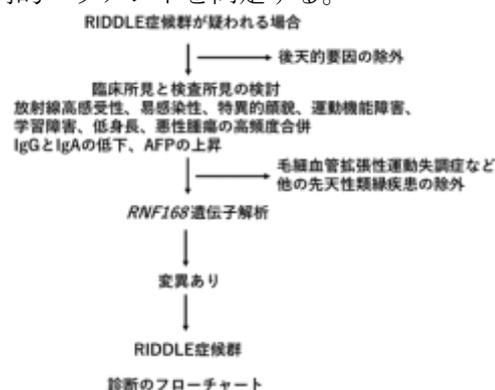
5) 重症度分類

重症

免疫不全を呈し、悪性腫瘍を合併するリスクが高い。

診断

臨床症状及び検査所見(低IgGおよび低IgA血症、 α フェトプロテインの高値)から本疾患を疑うが、確定診断として、RING型E3ユビキチンリガーゼをコードする*RNF168*遺伝子の両アリルに病的バリエーションを同定する。



治療

免疫不全状態の程度により、免疫グロブリン補充療法などによる感染症予防と治療を行う。但し、免疫不全状態は症例により明らかでない症例もあるため、免疫学的検査所見と臨床経過を参考にして治療方針を決定すべきである。

フォローアップ指針

悪性腫瘍の合併が高率であり、予後に大きく影響するため、悪性腫瘍のモニタリングを含めた長期フォローアップを行うことが重要である。

診療上注意すべき点

易感染性、特異的顔貌、悪性腫瘍の合併やその家族歴などがあり本症候群が疑われる場合は、積極的に免疫学的検査と遺伝子診断を進める必要がある。

両親がヘテロの病的バリエーションをもつ場合が多いため、十分な遺伝情報と遺伝カウンセリ

ングの必要性について情報を提供する。

予後、成人期の課題

症例数が少なく長期予後は明らかではない。悪性腫瘍の合併が予後に大きく影響するため、長期的フォローアップを行い、悪性腫瘍合併のモニタリングとその対応を行うことが重要である。

社会保障

小児慢性特定疾患:

10 免疫疾患 大分類2 免疫不全を伴う特徴的な症候群 細分類17

指定難病:

原発性免疫不全症候群 告知番号56

参考文献

- 1) Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-434.
- 2) Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16910-16915.

2章 推奨

CQ1 ST 合剤および抗真菌薬は感染予防に使用するべきか?

推奨

ST 合剤および抗真菌薬による重症細菌・真菌感染予防は、各症例の臨床所見によって考慮する。

エビデンスの強さ:Grade B 推奨の強さ:推奨1

要約

DNA 修復機構異常と IgG と IgA の低下を伴い、臨床的に易感染性を伴う疾患であるため、各症例の臨床所見を考慮した上で感染予防を行う^{1,2)}。

解説

この疾患における ST 合剤および抗真菌薬の感染予防効果を確認した報告はない。しかし、既に他の免疫不全状態での重症細菌感染およびニューモシスチス感染症予防における ST 合剤の有効性^{3,4)}および真菌感染症予防における抗真菌薬の有効性⁵⁾は確立しており、易感染性の強い症例に対しては、予防投与が推奨される。

検索式

PubMed で 2022 年 4 月 8 日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる 5 件を参考文献とした。

1. “RIDDLE” AND “chemoprophylaxis” 10 件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642 件

参考文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009;136:420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16910-16915.
3. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297(26):1419-1426.
4. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-1632.
5. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-2422.

CQ2 免疫グロブリンの定期投与は感染予防として必要か?

推奨

低IgG血症を呈している場合や易感染性が強い場合には、定期的な免疫グロブリン製剤の投与が推奨される。

エビデンスの強さ:Grade B 推奨の強さ:推奨1

要約

この疾患では血清IgG値とIgA値の低下を伴うため、易感染性を生じる疾患であるため、各症例の臨床所見を考慮した上で免疫グロブリン製剤の定期投与を行う^{1,2)}。

解説

この疾患における免疫グロブリン製剤の感染予防効果は明確には示されていないが、他の原発性および続発性免疫不全症における、無ガンマグロブリン血症や低ガンマグロブリン血症に対する免疫グロブリン製剤の感染予防効果については明確なエビデンスがある^{3,4)}。本疾患において低IgG血症を呈している場合、あるいは低IgG血症がみられなくても易感染性が強い場合には、免疫グロブリン製剤の定期投与が推奨される。

検索式

PubMedで2022年4月8日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる4件を参考文献とした。

1. “RIDDLE” AND “chemoprophylaxis” 10件
2. “immunodeficiency” AND “chemoprophylaxis” 1,642件

is” 1,642件

参考文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009;136:420-434.
2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndrome is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16910-16915.
3. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):210-212.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1-S46.

CQ3 悪性腫瘍のモニタリングは必要か？

推奨

この疾患ではDNA修復異常が病態の基盤にあるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である。

エビデンスの強さ:Grade B 推奨の強さ:

推奨1

要約

この疾患はDNA損傷の修復に重要な*RNF168*遺伝子異常により、悪性腫瘍を高率に合併する疾患であるため、定期的な悪性腫瘍のモニタリングが必要である^{1,2)}。

解説

*RNF168*遺伝子の生殖細胞系列異常によるDNA損傷修復不全を基盤としているため、悪性腫瘍の合併は予後に大きく影響する^{1,2)}。DNA損傷修復異常を伴う疾患群に対する腫瘍発生のモニタリングの必要性が報告されており、生命予後の改善に寄与している³⁾。一方、この疾患に対する腫瘍合併の具体的なモニタリング方法については、症例数が少ないために一定した見解がなく、今後の臨床的課題である。

検索式

PubMedで2022年4月8日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる3件を参考文献とした。

1. “RIDDLE” AND “malignancy” 320件
2. “immunodeficiency” AND “malignancy” 37,691件

参考文献

1. Stewart GS, Panier S, Townsend K, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a

ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009;136:420-434.

2. Stewart GS, Stankovic T, Byrd PJ, et al. RIDDLE immunodeficiency syndromes is linked to defects in 53BP1-mediated DNA damage signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16910-16915.
3. Scollon S, Anglin AK, Thomas M, et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Counsel* 2017;26:387-434.

D. 考察

診断基準・重症度分類については策定が比較的容易であったが、根治療法や悪性腫瘍のモニタリングの方法などまだ至適方法が確立されていない面もあった。これらの解決には今後の更なる知見の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

PMS2異常症およびRIDDLE症候群の診断基準を改訂し、疾患背景、原因・病態、臨床像、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方（フローチャート）、重症度分類、治療、長期予後などをまとめた。また、診療上注意すべき点およびクリニカルクエストの策定を行うことにより、診療ガイドライン案を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, Izawa K, Hiejima E, Seno H; [Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group](#). Anti-integrin $\alpha v \beta 6$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol*, 163:1094-1097, 2022.
- 2) Nakano T, [Sasahara Y](#), Kikuchi A, Moriya K, Niizuma H, Niihori T, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Aoki Y, Kure S. Novel *POLE* mutations identified in patients with IMAGE-I syndrome cause aberrant subcellular localization and protein degradation in the nucleus. *J Med Genet*, 59(1):1116-1122, 2022.
- 3) [Sasahara Y](#), Wada T, Morio T. Impairment of cytokine production following immunological synapse formation in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and leukocyte adhesion deficiency type 1.

Clin Immunol, 242:109098, 2022.

- 4) Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, Nihira H, Tanaka T, Shibata H, Miyamoto T, Komada K, Hiejima E, Izawa K, Kawasaki Y, Osawa M, Katata Y, Onodera S, Watanabe T, Kure S, Takita J, Ohara O, Saito M, Nishikomori R, Taguchi T, Sasahara Y[#], Yasuki T[#]. ([#] Equal corresponding author)

Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation.

J Exp Med, 219(6):e20211889, 2022.

- 5) Yamamoto M, Sato M, Onishi Y, Sasahara Y, Sano H, Masuko M, Nakamae H, Matsuoka K, Ara T, Washio K, Onizuka M, Watanabe K, Takahashi Y, Hirakawa T, Nishio M, Sakashita C, Kobayashi T, Sawada A, Ichinohe T, Fukuda T, Hashii Y, Atsuta Y, Arai A.

Registry data analysis of hematopoietic stem cell transplantation on systemic chronic active EBV infection patients in Japan.

Am J Hematol, 97(6):780-790, 2022.

- 6) Sasahara Y, Uchida T, Suzuki T, Abukawa D.

Primary immunodeficiencies associated with inflammatory bowel disease in Southeast and East Asia.

Front Immunol, 12:786538, 2022.

- 7) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tenoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.

Hematopoietic cell transplantation for inborn errors of immunity other than severe combined immunodeficiency in Japan: retrospective analysis for 1985-2016.

J Clin Immunol, 42:529-545, 2022.

- 8) 笹原洋二
小児血液・腫瘍学テキスト 改訂第2版
免疫不全を伴う特徴的症候群
p422-426
診断と治療社

2. 学会発表

- 1) 笹原洋二

宮城県の現況について
第10回九州新生児スクリーニング研究会
WEB開催
令和4年5月21日

- 2) 笹原洋二

教育講演:原発性免疫不全症を疑う時と新生児マスキリーニングの現況

第5回福島県こどもの感染症研究会

福島テルサ、福島市

令和4年6月11日

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。