

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 原発性免疫不全症に対する ex vivo 遺伝子・細胞治療の治験実施体制の
構築と人材育成に関する研究
(英語) Study on structure of the implementation system for clinical trials of ex vivo
gene and cell therapy for primary immunodeficiency and development of human resources

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所 成育遺伝研究部 部長 小野寺 雅史
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Child Health and Development, Department of Human
Genetics, Head. Masafumi Onodera

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ①先天代謝異常症に対する ex vivo 遺伝子治療の国際的動向の調査 ②遺伝子治療の
開発課題名： 対象疾患患者の意識調査 ③わが国における治験実施の可能性についての検討
(英語) ①Study on the international movement of ex vivo gene therapy for inherited
metabolic disorders ②Consciousness survey for patients with gene
therapy-targeted diseases ③Review of the possibility for gene therapy
clinical trials in Japan

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床検査部・部長・奥山 虎之
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Child Health and Development, Department of Clinical
Laboratory Medicine, Director. Torayuki Okuyama

分担研究 (日本語) 遺伝子治療における follow up 検査体制の構築
開発課題名： (英語) Establishment of follow up system for WAS gene therapy
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部 室長 内山 徹
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Child Health and Development,
Department of Human Genetics, Chief. Toru Uchiyama

分担研究 (日本語) ①遺伝子導入細胞のゲノム解析 ②ベクター挿入部位解析実験系の改良
開発課題名: (英語) Genomic mapping of vector integration sites in gene therapy
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部 室長 中林 一彦
所属 役職 氏名: (英語) National Research Institute for Child Health and Development, Department of Maternal-Fetal Biology, Division Chief. Kazuhiko Nakabayashi

分担研究 (日本語) 遺伝子治療を実施した ADA 欠損症患者の長期フォロー評価
開発課題名: (英語) Evaluation of a long-term follow up case with ADA deficiency who had been treated with retrovirus mediated stem cell gene therapy.
研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究院 専門医学系部門 生殖発達医学分野 小児科学教室 特任教授 有賀 正
所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University, Department of Pediatrics Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine Professor. Tadashi Ariga.

分担研究 (日本語) ライソゾーム病の遺伝子治療の安全性に関する研究
開発課題名: (英語) Safety Issues for Gene Therapy of Genetic Diseases
研究開発分担者 (日本語) 財団法人脳神経疾患研究所 先端医療研究センター&遺伝病治療研究所 センター長 衛藤 義勝
所属 役職 氏名: (英語) Advanced Clinical Resesearch Center, Institute of Neurological Disorders , Director. Yoshikatsu Eto

分担研究 (日本語) ① WAS 遺伝子治療における評価系の確立と実施
開発課題名: ② X-CGD 遺伝子治療における評価系の確立と実施
(英語) ① Monitoring vector copy numbers and protein expression in WAS-gene therapy
② Monitoring vector copy numbers and protein expression in X-CGD-gene therapy
研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 准教授 大津 真
所属 役職 氏名: (英語) Institute of Medical Science, University of Tokyo, Center for Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine, associated professor. Makoto Otsu

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

1. WAS 遺伝子治療の治験実施（小野寺）

- 1) PMDA との対面助言は、これまでに臨床プロトコル、非臨床安全性試験及び生物由来原料を含めた治験製品の品質と安定性に関して複数回行い、治験開始に関する問題点を大方解決したため、今後は成育内の IRB、治験開始届けの上、H29 第 3 四半期には WAS 遺伝子治療を開始する予定である。なお、伝子治療に関連するカルタヘナ法に基づく第一種使用規程に関しては H28.6.17 に再生医療等製品・生物由来技術部会で承認されている。
- 2) GCP の則った治験実施に関しては、監査・モニタリングは外部委託とし、DM や調整業務、安全性報告、文書管理、実施支援等は臨床研究開発センターが実施する。
- 3) 人材育成に関しては、当該治験を実施するため 1 名の治験担当者を雇用し、今回の治験実施における一連の流れを on-site learning として学習している。

2. 遺伝子治療の安全性・有効性の評価系の確立（内山、大津、中林）

- 1) 試験製造に関しては、治験製品製造はタカラバイオ社の CPC（神奈川県・殿町）で行われ、これまでに試験製造や成育までの搬送試験を複数回行っている。
- 2) 遺伝子治療の安全性・有効性を評価する患者モニタリングに関しては、一般的な免疫検査はもとよりデジタル PCR や次世代シーケンサーを用いた患者検体解析法を樹立している。
- 3) ゲノム編集に関しては、新たな遺伝子治療の開発のため対象疾患を X 連鎖無ガンマグロブリン血症とし、CRISPR/Cas9 による患者造血幹細胞での Btk 遺伝子修復を目指した実験を行っている。

3. 遺伝治療の実態調査（小野寺、奥山、衛藤）

- 1) 国内外の遺伝子治療の情報入手に関しては、米国あるいは欧州の遺伝子細胞治療学会に参加し、最新の遺伝子治療臨床試験に関する情報を入手している。さらに、H29.1.19 には東京で国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラムを開催し、現在、原発性免疫不全症の第一人者である A. Fischer 先生（フランス）、A. Thrasher 先生（英国）を招聘し、欧米における遺伝子治療の現状を直接聞き取り、その情報の詳細を入手した。
- 2) 患者意識調査に関しては、移植医療の対象とはなりにくい複数の WAS 患者を当センター病院で診療あるいは second opinion とのかたちで外来を受診し、当該遺伝子治療の進捗情報を共有して、治験開始後、遅滞なくエントリーが可能な体制を整えている。また、ライソゾーム病 95 名の患者から遺伝子治療に対する意識レベルをアンケート調査した。
- 3) 遺伝子治療の拡大に向けた取り組みに関しては、先天代謝異常症に対する造血幹細胞遺伝子治療の国内導入も検討し、現在、海外で実際に遺伝子治療治験を行っている企業との情報交換を行っている。

(英文)

1. Implementation of gene therapy clinical trials for Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)
 - 1) We have had several consultations with PMDA regarding our clinical protocol, non-clinical safety tests, and quality and stability of the product including biomaterials and we are prepared to start the clinical trial at the third quarter this year after approval of IRB in our institute and submission of the IND application to MHLW. Regarding the regulation of Type I Use of Living Modified Organisms in the Cartagena Law, our application has been approved by the Committee in MHLW on June 17, 2016.
 - 2) We decided to outsource to private companies about data monitoring and audits and to do works of DM, coordinating operations, report of safety, document control, and supports in house.
 - 3) We employed an exclusive CRC and let him learn how to manage the chain of events occurring during preparation of the clinical trial.

2. Establishment of evaluation tests for safety and efficacy of the clinical trial
 - 1) We have done Dry RUNs using the large number of cord blood derived CD34⁺ cells in the CPC of Takara Bio Inc and transplantation tests of the products from the company to our Center several times.
 - 2) We have established evaluation tests for safety and efficacy of the trials including general immunological tests using digital PCR and New generation sequencer.
 - 3) We studied the possibility of new gene therapy using genome editing by genetically modifying mutations of *Btk*, the causative gene for X-linked agammaglobulinemia (XLA) using CRISPR/Cas9.

3. Survey of gene therapy in Japan and foreign countries
 - 1) We participated gene and cell therapy meeting held in US and EU and obtained updated information on gene therapy clinical trials. In addition, we held the international collaboration forum of human gene therapy for genetic disease on January 19, 2017 and invited Drs. Fisher and Thrasher to present the current situation of gene therapy in EU.
 - 2) We see several patients with WAS who are not eligible for stem cell transplantation due to absence of proper donors in our hospital and provided them with information on progress of the clinical trial. We also did survey by questionnaire about consciousness about gene therapy from 95 patients with lysosomal diseases.
 - 3) We had an exchange of view and shared each thought on the situation of gene therapy for inherited metabolic disorders with a foreign company that is going to do several gene therapy clinical trials in US to incorporate them into Japan.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 33 件)

(小野寺雅史)

1. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J* 63: 897-904, 2016.
2. Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K, Nagashima H. A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum. *J Reprod Dev* 62: 511-520, 2016.
3. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab* 24: 295-310, 2016.
4. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization. *BBRC* 471: 533-538, 2016.
5. Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M: Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 56-59, 2016.
6. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS. *BBRC* 469: 490-494, 2016.
7. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 3: 15058, 2016.
8. 小野寺雅史 我が国の遺伝子治療実施に関する現状 Pharmstage 15: 29-35, 2016.
9. 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子治療 BioIndustry 32: 41-48, 2015.
10. 小野寺雅史 IPEX症候群 小児科診療79 suppl 205, 2016
11. 小野寺雅史 慢性肉芽腫症 遺伝子医学MOOK30 141-145, 2016

(内山 徹)

1. Ikawa Y, Uchiyama T, Jagadeesh GJ, *Candotti F. The long terminal repeat negative control region is a critical element for insertion oncogenesis after gene transfer into hematopoietic progenys with Moloney murine leukemia viral vectors. Gene therapy. 2016; 23(11):815-818.
2. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa D, Kataoka K, Fuji Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 doi: 10.1002/pbc.26496
3. Goto F, Uchiyama T, Nakazawa Y, Kawai T, Imai K, Onodera M. Persistent impairment of T cell regeneration in a patient with activated PI3K d syndrome. *J Clin Immunol*. 2017 doi: 10.1007/s10875-017-0393-7

(奥山 虎之)

1. Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

- characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2016;118:190-197.
2. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7:87-91.
 3. Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;18:16-19.
 4. Tatsuno M, Shioda Y, Iwafuchi H, Yamazaki S, Iijima K, Takahashi C, Ono H, Uchida K, Okamura O, Matubayashi M, Okuyama T, Matsumoto K, Yoshioka T, Nakazawa A. BRAF V600 mutations in Langerhans cell histiocytosis with a simple and unique assay. *Diagn Pathol.* 2016;19:11:39.
 5. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* 2016 Feb 10.
 6. Nakazawa Y, Kawai T, Uchiyama T, Goto F, Watanabe N, Maekawa T, Ishiguro A, Okuyama T, Otsu M, Yamada M, Hershfield MS, Ariga T, Onodera M. Effects of enzyme replacement therapy on immune function in ADA deficiency patient. *Clin Immunol.* 2015;161:391-393.
 7. Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol.* 2015;6:297-310.

(有賀 正)

1. 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* (2015) 156, 36–42
2. Otsu M, Yamada M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Hatano N, Toita N, Takezaki S, Okura Y, Kobayashi R, Matsumoto Y, Tatsuzawa O, Tsuchida F, Kato S, Kitagawa M, Mineno J, Hershfield MS, Bali P, Candotti F, Onodera M, Kawamura N, Sakiyama Y, Ariga T. Long-term Outcomes in Two Japanese Adenosine Deaminase-Deficiency Patients Treated by Stem Cell Gene Therapy with No Cytoreductive Conditioning. *J Clin Immunol* (2015) 35:384–398
3. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, Kuribayashi F, Ariga T. Monocyte/macrophage-specific NADPH oxidase contributes to antimicrobial host defense in X-CGD. *J Clin Immunol.* 2015 Feb;35(2):158-67.
4. Okura Y, Kobayashi I, Yamada M, Sasaki S, Yamada Y, Kamioka I, Kanai R, Takahashi Y, Ariga T. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations in C3 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Feb;137(2):640-644.
5. Ueki M, Yamada M, Ito K, Tozawa Y, Morino S, Horikoshi Y, Takada H, Ali Abdravou SSM, Takezaki S, Kobayashi I, Ariga T. A heterozygous dominant-negative mutation in the coiled-coil domain of STAT1 is the cause of autosomal-dominant Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Clin Immunol* 174, 24-31, 2016.
6. Cagdas D, Aytac S, Kuskonmaz B, Ariga T, van der Burg M, Cetinkaya DU, Sanal Ö, Tezcan İ. Low T Cell Numbers Resembling T-B+ SCID in a Patient with Wiskott-Aldrich Syndrome and the Outcome of Two Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *J Clin Immunol.* 2017 Jan;37(1):18-21

7. Kobayashi I, Yamazaki Y, Tozawa Y, Ueki M, Takezaki S, Yamada M, Ariga T. Progression of palindromic rheumatism to juvenile idiopathic arthritis in a Japanese girl carrying heterozygous L110P-E148Q

(衛藤 義勝)

1. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y. *Mol Genet Metab*. 2017 Mar;120(3):173-179.
2. Identification of Cryptic Novel α -Galactosidase A Gene Mutations: Abnormal mRNA Splicing and Large Deletions. Higuchi T, Kobayashi M, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. *JIMD Rep*. 2016;30:63-72.
3. Characteristics of Cerebral Microbleeds in Patients with Fabry Disease. Kono Y, Wakabayashi T, Kobayashi M, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jun;25(6):1320-5. Cholesterol ester storage disease with a novel LIPA mutation (L264P) that presented massive hepatomegaly: A case report.
4. Kuranobu N, Murakami J, Okamoto K, Nishimura R, Murayama K, Takamura A, Umeda T, Eto Y, Kanzaki S. *Hepatol Res*. 2016 Mar;46(5):477-82.
5. 衛藤 義勝 ライソゾーム病、遺伝的要因による神経発達障害、精神医学症候群 (第2版) 196-200, 2017

(大津 真)

1. Koso, H., A. Tsuchioka, C.Y. Lai, Y. Baba, M. Otsu, K. Ueno, M. Nagasaki, Y. Suzuki, and S. Watanabe. Conditional rod photoreceptor ablation reveals Sall1 as a microglial marker and regulator of microglial morphology in the retina. *Glia*. 2016, 64: 2005-2024.
2. Lin, H.T., T. Okumura, Y. Yatsuda, S. Ito, H. Nakauchi, and M. Otsu. Application of Droplet Digital PCR for Estimating Vector Copy Number States in Stem Cell Gene Therapy. *Hum Gene Ther Methods*. 2016, 27: 197-208.
3. Yokoi, T., K. Yokoi, K. Akiyama, T. Higuchi, Y. Shimada, H. Kobayashi, T. Sato, T. Ohteki, M. Otsu, H. Nakauchi, H. Ida, and T. Ohashi. Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysaccharidosis type II. *Mol. Genet. Metab*. 2016, 119: 232-238.
4. Ishida, T., S. Takahashi, C.Y. Lai, M. Nojima, R. Yamamoto, E. Takeuchi, Y. Takeuchi, M. Higashihara, H. Nakauchi, and M. Otsu. Multiple allogeneic progenitors in combination function as a unit to support early transient hematopoiesis in transplantation. *J. Exp. Med*. 2016, 213: 1865-1880.
5. Ishida, T., S. Suzuki, C.Y. Lai, S. Yamazaki, S. Kakuta, Y. Iwakura, M. Nojima, Y. Takeuchi, M. Higashihara, H. Nakauchi, and M. Otsu. Pre-Transplantation Blockade of TNF-alpha-Mediated Oxygen Species Accumulation Protects Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cells*. 2017, 35: 989-1002.
6. 大津 真. 疾患特異的 iPS 細胞を利用した造血研究. *Annual Review 2016 血液*.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(小野寺雅史)

1. Regulatory science of viral vector for gene therapy. ポスター Igarashi Y, Uchiyama T, Uchida E, Onodera M. 第21回日本遺伝子治療学会, 大阪 2015/10/16 国内.
2. Influence of virus production methods on genotoxic potential of gene transfer vectors. 口頭第21回日本遺伝子治療学会, 大阪 Takahashi S, Uchiyama T, Onodera M. 2016/5/25 国内.

(内山 徹)

1. Uchiyama T: Hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. 第22回日本遺伝子治療学会学術集会シンポジウム、2016/7/28, 東京 国内.
2. Takahashi S, Igarashi Y, Uchiyama T, Onodera M. Single cell-based vector tracing in the patients treated with stem cell gene therapy. 第22回日本遺伝子治療学会学術集会、2016/7/28、東京 国内.
3. 後藤文洋、長田香代、峰岸知子、諸田沙織、中島英規、奥山虎之、河合利尚、小野寺雅史、内山徹 : 重症複合免疫不全症(SCID)の新生児スクリーニング 第43回日本マススクリーニング学会 2016/8/27 札幌, 国内.
4. 内山徹、五十嵐友香、渡辺信之、高橋シリラット、中澤裕美子、河合利尚、後藤文洋、山田雅文、有賀正、小野寺雅史 Selective pressure of vector-derived ADA in ADA-SCID patients treated with gene therapy. 第78回日本血液学会学術集会 2016/10/13-15 横浜 国内.
5. 後藤文洋、内山徹、河合利尚、小野寺雅史 新規のADAスプライシング変異を認めた重症複合免疫不全症の一例 第58回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 東京 国内.
6. Uchiyama T. Current status of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in Japan. The 7th International Collaboration Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. 2016/01/17 Tokyo 国内
7. 内山徹 アデノシンデアミナーゼ欠損症の従姉弟例 第10回日本免疫不全症研究会 2017/1/19 東京 国内

(奥山 虎之)

1. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spot for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS, (Poster). R Mashima, M Tanaka, E Sakai, T Kumagai, M Kosuga, T Okuyama. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG), Kyoto, 2016/April/3-7, 国内.
2. Blood lysophosphatidylcholine demonstrates as a diagnostic marker for X-linked adrenoleukodystrophy (Poster). R Mashima, M Tanaka, E Sakai, T Kumagai, M Kosuga, T Okuyama. ANNUAL SYMPOSIUM OF THE SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM (SSIEM), Rome, Italy, 2016/Sept./6-9, 国外.
3. LC-MS/MSによるライソゾーム酵素活性測定法の検討、口頭、真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.
4. LC-MS/MSによるライソゾーム酵素活性測定法の検討、口頭、真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.
5. LC-MS/MSによるライソゾーム酵素活性測定法の検討、口頭、真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.

6. 次世代シーケンサーを用いた先天代謝異常症遺伝子診断パネルの作成、ポスター、開山麻美、徐朱玟、要 匡、奥山虎之。第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内。

(有賀 正)

1. Kazutoshi Cho, Takuma Akimoto, Itaru Hayasaka, Hisanori Minakami, Tadashi Ariga, Masafumi Yamada, Masahiro Ueki, Naomichi Matsumoto, Noriko Miyake, Atsushi Fujita, Hirokazu Kanegane, Satoshi Miyamoto, Satoru Ikimoto, Kazunaga Agamatsu, Norimoto Kobayashi. Novel candidate gene for congenital alveolar proteinosis with hypogammaglobulinemia identified by whole exome sequencing analysis. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016/0/4/3-7. 国内
2. Masahiro Ueki, Masafumi Yamada, Shunichiro Takezak, Yusuke Tozawa, Ichiro Kobayashi, Tadashi Ariga。Novel Autoinflammatory Disease Associated with Hyperactivation of NF- κ B Signaling. 17th European Society for Immunodeficiencies.2016/9/21-24. Barcelona 国外
3. 戸澤 雄介、山田 雅文、Abdorabou Shima, 植木 将弘、竹崎 俊一郎、小林 一郎、有賀 正 小田 紘嗣、小原 収。alopecia を伴う進行性 B 細胞欠損を呈した *NFKB2* ヘテロ変異例。第 9 回日本免疫不全研究会 2016/1/23 国内
4. 植木 将弘, 山田 雅文, 伊藤 健太, 戸澤 雄介, 森野 紗衣子, 堀越 裕歩, 高田 英俊, Shima Said Mohamed Ali Abdorabou, 竹崎 俊一郎, 小林 一郎, 有賀 正. STAT1 coiled-coil domain の新奇変異により発症した autosomal-dominant mendelian susceptibility to mycobacterial diseases の解析。第 24 回食細胞機能異常症研究会。2016/12/10 国内
5. 戸澤 雄介 山田 雅文 Shima Said Mohamed Ali Abdorabou 植木 将弘 竹崎 俊一郎 有賀 正 蘆田 知史 血球貪食性リンパ組織球症と治療抵抗性炎症性腸疾患を合併した XIAP 欠損症の 1 例。日本小児科学会北海道小児科地方会第 298 回例会 2017/2/26 国内
6. 植木将弘, 山田雅文, 戸澤雄介, 竹崎俊一郎, Shima Said Mohamed Ali Abdorabou 小林一郎, 有賀正、渡部昌, 畠山鎮次、藤田宏明, 岩井一宏、三宅紀子, 松本直道 髄膜炎・臍周囲炎・呼吸障害を呈した OTULIN-related autoinflammatory syndrome (ORAS) の 1 例。第 10 回日本免疫不全研究会 2017/1/21、国内

(衛藤 義勝)

1. 衛藤義勝, 板垣里奈, 柳沼恵子, 柳澤比呂子, 會田隆志, 関 晴朗, 山本悌司, 三井純 : SPG11 (Spastic Paraplegia) - 著明な色素沈着を呈し Adrenoleukodystrophy (ALD) が疑われた症例 第 58 回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29 東京)
2. 尾形仁、小林正久、金城栄子、樋口孝、衛藤義勝、大橋十也、井田博幸 : 日本人ファブリー病患者の 遺伝子変異と臨床病型の相関についての研究 第 58 回日本先天代謝異常学会 (2016.10.27-29 東京)
3. Yoshikatsu Eto, Takeo Iwamoto, Ayumi Takamura, Miwa Fujisaki, Masayo Kashiwazaki, Kaoru Eto, Norio Sakai : Plasma Oxysterol and Lysosphingomyelin-509 as Potential Biomarkers for Japanese Patients with Niemann-Pick C disease measured by Tandem MS and their Changes with Miglustat Treatment. 13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)
4. Masahisa Kobayashi, Toya Ohashi, Yoshikatsu Eto, Hiroyuki Ida. : Mutation spectrum of Japanese patients with Fabry disease - Correlation between genotype and phenotype. 13th International Congress of Human Genetics. (April 3-7, 2016, Kyoto, Japan)

(大津 真)

8. 血液免疫難病に対する新たな治療戦略 - 疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬から新規移植法の開発まで -, 口頭, 大津 真, 第 27 回 宮崎造血因子研究会, 2016/9/9, 国内.
9. Multiple allogeneic progenitors in combination function as a unit to support early transient hematopoiesis following transplantation, 口頭, Takashi Ishida, Satoshi Takahashi, Chen-Yi Lai, Ryo Yamamoto, Masaaki Higashihara, Hiromitsu Nakauchi, Makoto Otsu, European Society of Gene & Cell Therapy XXIVth Annual Congress, 2016/10/20, 国外.
10. 血液・免疫疾患における iPS 細胞研究戦略, 口頭, 大津 真, 第 9 回先進血液学レクチャー, 2016/11/11, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 小野寺雅史 原発性免疫不全症の対する遺伝子治療について 一般公開フォーラム 2017/1/18 東京, 国内
2. 衛藤義勝 ファブリ病の最新の進歩 山口市講演 2016/2/3 国内
3. 衛藤義勝 ファブリ病患者会 福岡市講演 2016/3/27 国内
4. 衛藤義勝 ファブリ病治療—ファブリ病患者会 大阪講演 2016/3/24 国内
5. 衛藤義勝 遺伝病脳障害治療 青森小児神経研究会 2016/6/18 国内
6. 衛藤義勝 ファブリ病の治療最前線 神戸大学 2016/8/25 国内
7. 衛藤義勝 ライソゾーム病の遺伝子治療、ファブリ病患者会 (名古屋) 2016/10/2 国内
8. 衛藤義勝 ライソゾーム病の治療 ファブリ病患者会 沖縄セミナー 那覇 2016/11/6 国内
9. 衛藤義勝 ポンペ病の最近の進歩 日本ポンペ病患者会 品川 2016/12/11 国内

(4) 特許出願

特になし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (難治性疾患実用化研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

補助事業課題名 : (日本語) 原発性免疫不全症に対する ex vivo 遺伝子・細胞治療の治験実施体制の構築と人材育成に関する研究
(英語) Study on structure of the implementation system for clinical trials of ex vivo gene and cell therapy for primary immunodeficiency and development of human resources

補助事業担当者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章
所属 役職 氏名 : (英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

実施期間 : 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ① 原発性免疫不全症原因遺伝子のゲノム編集による修復と効果判定
分担課題名 : ② デジタルPCRによる ex vivo 増幅細胞中のウイルス混入チェック
③ PIDJ 原発性免疫不全症データベースによる患者データの経時的解析
(英語) ① Genome editing of the causative genes for the primary immunodeficiency disease and evaluation of the effects.
② Establishment of the virus detection method in ex vivo activated immune cells by digital PCR.
③ longitudinal analysis of patients' data using primary immunodeficiency database in Japan (PIDJ).

補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章
所属 役職 氏名 : (英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立成育医療研究センター研究所・成育遺伝研究部・小野寺 雅史 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 6 件）

1. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase δ syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138:1672-1680.e10.
2. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138:1471-1473.e4.
3. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, Lucas CL, Matthews H, Deau MC, Sharapova S, Curtis J, Reichenbach J, Glastre C, Parry DA, Arumugakani G, McDermott E, Kilic SS, Yamashita M, Moshous D, Lamrini H, Otremba B, Gennery A, Coulter T, Quinti I, Stephan JL, Lougaris V, Brodzski N, Barlogis V, Asano T, Galicier L, Boutboul D, Nonoyama S, Cant A, Imai K, Picard C, Nejentsev S, Molina TJ, Lenardo M, Savic S, Cavazzana M, Fischer A, Durandy A, Kracker S. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138:210-218.
4. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine*. 2016, 95:e2437.
5. Cantaert T, Schickel J, Bannock, Ng Y, Massad C, Delmotte F, Yamakawa N, Glauzy S, Chamberlain N, Kinnunen T, Menard L, Lavoie A, Walter J, Notarangelo L, Bruneau J, Al-Herz W, Kilic S, Ochs H, Cunningham-Rundles C, Burg M, Kuijpers T, Kracker S, Kaneko H, Sekinaka Y, Nonoyama S, Durandy A, and Meffre E. Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint. *J Clin Invest*. 2016, 126: 4289-4302.

6. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H, Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 (in press).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Kanako Mitsui-Sekinaka, Kohsuke Imai, Satoshi Okada, and Shigeaki Nonoyama. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome (APDS)-like immunodeficiency caused by PTEN mutation. ポスター発表, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2016), 2016/9/22-23, 国外.
2. Yujin Sekinaka, Noriko Mitsui, Kohsuke Imai, Shigeaki Nonoyama. Common variable immunodeficiency caused by FANC mutations. ポスター発表, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2016), 2016/9/22-23, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 患者相談会, 日本免疫不全症研究会 (東京), 2017/1/21, 国内
2. 移植ガイドラインの掲載, PIDJ ホームページ, 2016/9, 国内

(4) 特許出願

なし。