

## 免疫グループ

### 所属メンバー

- ・有賀 正 (教授、昭和 53 年卒)
- ・小林 一郎 (講師、昭和 59 年卒)
- ・山田 雅文 (講師、平成 2 年卒)
- ・竹崎俊一郎 (医員、平成 13 年卒)
- ・山崎 康博 (平成 16 年卒、平成 26 年大学院卒、留学中)
- ・植木 将弘 (大学院生、平成 19 年卒)
- ・戸澤 雄介 (大学院生、平成 19 年卒)
- ・大倉 有加 (特別研究員、平成 13 年卒)
- ・千田奈津子 (平成 19 年卒、～平成 27 年歯学部大学院卒)

外来患者数            のべ 1,400 人/年

北大病院以外での免疫・アレルギー外来

小林：帯広厚生病院、静内町立病院、白老町立病院、岩内協会病院，函館五稜郭病院，函館中央病院、釧路赤十字病院

山田：手稲溪仁会病院

入院患者数            30 人/年

### その他の特色ある診療内容

日本アレルギー学会認定教育施設、食物アレルギーにおける負荷試験

：小林(アレルギー専門医・指導医)、竹崎 (アレルギー専門医)

小児リウマチ性疾患：小林 (リウマチ専門医・指導医)、竹崎 (リウマチ専門医) 若年性特発性関節炎の生物学製剤による治療

原発性免疫不全症の迅速診断とそれに基づく早期治療

## 研究内容

種々の原発性免疫不全症の診断と病態解析.

若年性特発性関節炎・小児膠原病・自己免疫疾患の病態解析.

原発性免疫不全症マスキング法の開発など.

自己炎症性疾患の病態解析.

## 競合的外部資金

### 『厚労科研[補助金]』

- 1) PID診断班（防衛医科大学校）1,000,000

研究代表者：野々山恵章先生（担当：寒河江さん）

研究開発課題名：原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究

分担する研究項目：ADA欠損症

### 『受託研究費（旧/厚労科研）』

- 2) IRUD（国立成育医療）14,000,000

研究代表者：松原洋一先生（担当：塚本さん、椎名さん）

研究開発課題名：原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析

分担研究開発課題名：北海道地区における未診断患者への診断提供体制の構築

- 3) AMED 受託研究費（九州大学）700,000

研究代表者：高田英俊先生（有川さん）

研究開発課題名：難治性疾患等実用化

（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）研究事業

分担研究開発課題名：原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植法の確立

- 4) 日本医療研究開発機構（AMED）研究費 1,000,000

成育疾患克服等総合研究事業

研究代表者：小野寺雅史先生（担当：橋井さん）

国際共同治験に基づく小児稀少難病に対する遺伝子・細胞治療の実施とその支援体制の整備

遺伝子治療（治験）の対象患者の選択

## 英語論文

1. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, Shimojo N, Ariga T, Okada K, Takei S: Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) Recommendation for Vaccination in Pediatric Rheumatic Diseases. *Mod Rheumatol*. *Mod Rheumatol*25(3): 335-343, 2015. doi: 10.3109/14397595.2014.969916. Epub 2014 Nov 10.
2. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, Nakano N, Miyoshi M, Kinjo N, Murata T, Masunaga K, Umebayashi H, Imagawa T, Agematsu K, Sato S, Kuwana M, Yamada M, Takei S, Yokota S, Koike K, Ariga T: Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 54(5): 784-791, 2015. doi: 10.1093/rheumatology/keu385. Epub 2014 Oct 6. (First 3 authors equally contributed)
3. 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* 193(10): 4880-4887, 2014
4. 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: Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol* 156(1): 36-42, 2015. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.010. Epub 2014 Nov 8.
5. Okura Y, Yamada M, Kuribayashi F, Kobayashi I, Ariga T: Monocyte/macrophage-specific NADPH oxidase contributes to antimicrobial host defense in X-CGD. *J Clin Immunol* 35(2):158-167, 2015. doi: 10.1007/s10875-015-0138-4. Epub 2015 Feb 10.
6. Kobayashi N, Kobayashi I, Mori M, Sato S, Iwata N, Shigemura T, Agematsu K, Yokota S, Koike K: Increased serum B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand are associated with rapidly progressive interstitial lung disease in patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, in press.

7. 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*, in press.
8. Tozawa Y, Fujita S, Abe S, Kitamura K, Kobayashi I: Radiological improvement by tocilizumab in a patient with poly-JIA. *Pediatr Int* 57(2): 307-310, 2015. doi: 10.1111/ped.12454.
9. Okura Y, Kawamura N, Okano M, Toita N, Takezaki S, Yamada M, Kobayashi I, Ariga T: *Fusarium falciforme* infection in a patient with chronic granulomatous disease: unique long-term course of epidural abscess. *Pediatr Int* 57(1): e4-6, 2015. doi: 10.1111/ped.12458.
10. Abe J, Yamada Y, Suzuki T, Shimamura T, Kobayashi I: A Post-Liver Transplant Girl With Recurrent Cramps in the Legs. *Global Pediatr Health* 2015 DOI: 10.1177/2333794X14566074
11. 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. pii: S1521-6616(15)00217-X.
12. 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: Outcomes in two Japanese adenosine deaminase-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no cytoreductive conditioning. *J Clin Immunol* 35: 384-98, 2015
13. 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 S, 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 J 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: BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J*

- Allergy Clin Immunol 133: 1134-1141, 2014
14. Akimoto T, Cho K, Hayasaka I, Morioka K, Kaneshi Y, Furuta I, Yamada M, Ariga T, Minakami H: Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan. *Pediatr Res* 76(5): 453-458, 2014
  15. Hayasaka I, Cho K, Morioka K, Kaneshi Y, Akimoto T, Furuse Y, Moriichi A, Iguchi A, Cho Y, Minakami H, Ariga T: Exchange transfusion in patients with Down syndrome and severe transient leukemia. *Pediatr Int*, 2015 Jan 23. doi: 10.1111/ped.12586
  16. Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Hu W, Kobayashi M, Lawo J-P, Nonoyama S, Hara T, Miyawaki T: Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 34: 204-211, 2014
  17. 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
  18. Sato T, Takahashi H, Hayakeyama S, Iguchi A, Ariga T: TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway. *Oncogene* 34(10):1280-1291, 2015

#### 総説・著書

1. 小林一郎: 若年性皮膚筋炎, 多発性筋炎. 小児科診療増刊号“小児の治療指針”77 増刊号: 300-302, 2014
2. 小林一郎: 自己免疫性内分泌疾患などを呈する免疫不全症. 小児内科46: 1509-1512, 2014
3. 小林一郎: 自己免疫性疾患を呈する免疫不全症. 日本小児科学会雑誌 118: 1708-1718, 2014
4. 千田奈津子、小林一郎: 中枢性免疫寛容不全と末梢性免疫寛容不全における標的抗原特異性. 日本臨床免疫学会会誌 38: 142-149, 2015
5. 小林一郎: 若年性皮膚筋炎. 特集 小児リウマチ性疾患の最新治療. 小児科診療78(8): 1101-1108, 2015

6. 小林一郎、森 雅亮：小児リウマチ性疾患に対する予防接種．小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン2014．日本小児感染症学会監修．協和企画 2014
7. 山田雅文：Phenocopies of PID．アレルギー免疫 22(9)：92-98, 2015
8. 有賀 正：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．小児内科46：1435-1441, 2014
9. 竹崎俊一郎、有賀 正：真菌感染症ーカビを極める：真菌に対する感染防御機構．小児内科46：1730-1734, 2014
10. 金兼弘和、今井浩輔、山田雅文、高田英俊、有賀 正、Bexon M、Rojavin M、Hu W、古林みどり、Lawo J、野々山恵章、原 寿郎、宮脇利男：皮下注射用免疫グロブリン IgPro20の原発性免疫不全症日本人患者における有効性及び安全性．血液フロンティア 25：96-107、2015
11. 有賀 正：小児の敗血症．今日の診断指針 第7版 金澤一郎、永井良三 総編集 医学書院：1881-1884、2015 東京

#### 国内学会発表

1. 小林一郎：多彩な自己免疫疾患を呈する IPEX 症候群 ワークショップ5 Common immunological disease のモデルとしての原発性免疫不全症 第42回日本臨床免疫学会総会（2014年9月4-6日 東京）
2. 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：APECED 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。第42回日本臨床免疫学会総会（2014年9月4-6日 東京）
3. 中久保佐千子、植竹公明、高橋 悟、小林一郎 小脳梗塞を発症し診断に至った抗リン脂質抗体症候群の一例 第24回日本小児リウマチ学会（2014年10月3-5日 仙台）
4. 植木将弘 山崎康博 竹崎俊一郎 山田雅文 小林一郎 有賀正：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 第46回日本小児感染症学会（2014年10月18-19日 東京）
5. 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：APECED 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。第7回日本免疫不全症研究会（2015年1月24日 東京）

6. 植木将弘 戸澤雄介 竹崎俊一郎 山田雅文 小林一郎 有賀 正 関節炎を契機に診断された炎症性腸疾患(IBD)の2例 第27回北海道小児リウマチ性疾患研究会(2015年2月21日 札幌)

#### 講演・シンポジウム

1. 小林一郎:教育講演 自己免疫疾患をきたす免疫不全症. 第117回日本小児科学会総会(2014年4月11-13日 名古屋)
2. 小林一郎:生体防御:免疫不全・自己炎症・自己免疫. 日本小児科学会専門医のためのインテンシブコース 2014年8月9日 札幌コンベンションセンター
3. 小林一郎:若年性皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎の臨床的検討と抗MDA5抗体(特別企画若年性皮膚筋炎に合併する急速進行性肺炎の臨床的検討と病態解析—世界に発信する国内共同研究の成果—). 第24回日本小児リウマチ学会(2014年10月3-5日 仙台)
4. 小林一郎:自己免疫疾患を呈する原発性免疫不全症. 第3回東北小児膠原病研究会 2014年11月1日(ホテルメトロポリタン盛岡 盛岡)
5. 小林一郎:眼科的合併症を呈する小児炎症性疾患. 第3回目と炎症セミナー 2014年11月19日(京王プラザホテル札幌 札幌)
6. 小林一郎:小児リウマチ性疾患:初期診療において見逃さないために. 札幌小児科医会講演会 2015年1月24日(札幌プリンスホテル 国際パミール館 札幌)
7. 有賀 正:特別講演 日常診療での原発性免疫不全症と自験例でのトピックス. 第5回九州免疫不全研究会、2014年7月26日、福岡
8. 有賀 正:講演 免疫不全とRSウイルス感染症. 北海道RSVアドバイサリーボード、2014年9月15日、札幌
9. 有賀 正:原発性免疫不全症オーバービュー. 第5回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム、2015年1月15日、東京
10. 有賀 正:特別講演 免疫と免疫関連疾患. 北海道小児保健研究会、2015年5月23日、札幌
11. 有賀 正:特別講演 日常で診る原発性免疫不全症のトピックス. 宮崎小児感染症研究会、2015年7月9日、宮崎
12. 有賀 正:特別講演 原発性免疫不全症(PID)自験例のトピックスとその解析. 第5回関西免疫不全症研究会、2015年7月11日、大阪

## 国際学会・シンポジウム

1. Kobayashi I: Primary Immunodeficiency as a model of autoimmune diseases. Super-global symposium on Sjögren' s syndrome and autoimmunity 2015. Jan 4, 2015. Hokkaido University.
2. Ariga T: Tips for the diagnosis of and recent topics associated with primary immunodeficiency diseases (PID). The 2014 spring conference of Korean Society of Pediatric Infectious Disease. (May 18, 2014, Seoul, Korea)

## 学会活動（委員会委員など）

有賀 正

日本小児科学会（理事、代議員、新生児委員会担当理事、医療安全委員会担当理事、予防接種、感染症予防委員会担当理事、中央資格審査委員）

日本人類遺伝学会（評議員）

日本小児感染症学会（評議員）

日本小児リウマチ学会（運営委員）

日本小児保健協会（評議員）

北海道小児科地方会（会長）

北日本小児科学会（幹事）

北海道小児リウマチ性疾患研究会（会長）

日本アレルギー協会（理事）

北海道アレルギー協会（会長）

北海道出生前診断研究会（監事）

日本免疫不全研究会（幹事）

北海道免疫不全研究会（会長）

臨床小児医学 編集委員

小林一郎

日本小児科学会（代議員）

北海道小児科地方会（幹事）

北日本小児科学会（幹事）

日本小児リウマチ学会（運営委員，広報）

北海道小児リウマチ性疾患研究会（幹事）

日本臨床免疫学会（評議員・学会誌編集委員）

日本小児アレルギー学会（評議員）

## 社会貢献

有賀 正

公益財団法人 小児医学研究振興財団（評議員）

公益財団法人 森永奉仕会（評議員）

小児慢性特定疾患対策協議会委員（北海道、札幌市、函館市）

北海道特定疾患対策協議会審査専門委員

北海道小児救急医療体制整備推進協議会委員

札幌市母子保健あり方検討委員会（委員）

北海道感染症危機管理対策協議会

つばさの会（免疫不全症患者家族の会）（理事）

小林一郎

北海道予防接種健康被害調査委員会委員