

令和元年6月11日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05355

研究課題名(和文) 包括的アプローチによる慢性皮膚粘膜カンジダ症の分子病態の解明と治療標的の探索

研究課題名(英文) Investigation of molecular mechanism and therapeutic target of Chronic Mucocutaneous Candidiasis

研究代表者

岡田 賢 (OKADA, SATOSHI)

広島大学・医系科学研究科(医)・講師

研究者番号：80457241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：慢性皮膚粘膜カンジダ症患者の半数以上で認めるSTAT1機能獲得型(GOF)変異に着目して研究を行った。国際調査により、本症の臨床像を明らかとするとともに、重症例に対する造血幹細胞移植の有用性・問題点を明らかとすることができた。さらに、STAT1変異の病的意義を予測するための変異データベースを作成するとともに、本症の病態を反映した疾患モデルマウスの作製に成功した。

STAT1-GOF変異を持たないCMCD患者において、IL17RA異常症の本邦初症例を同定した。国際共同研究により20例11家系の本症患者を解析し、その臨床像、分子病態を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果のうち学術的に意義深い点は以下の3点と考えられる。本研究により、1) STAT1遺伝子に認められたアミノ酸置換の病的意義が容易となった点、2) 本症の病態解明・治療法の開発に役立つ疾患モデルマウスを確立できた点、3) IL17RA異常症という疾患概念を確立できた点。

また本研究で、STAT1-GOF変異を持つ患者の臨床症状を明らかとするとともに、本症患者に対する造血幹細胞移植の有用性・問題点を解明することができた。この2点は、STAT1-GOF変異を持つ患者の診療に直結する成果であり、非常に大きな社会的意義を持つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We systematically investigated patients with gain-of-function (GOF) mutation in STAT1 that explain more than half of the patients with chronic mucocutaneous candidiasis (CMCD).

We conducted questionnaire based international survey of patients with STAT1-GOF mutations and revealed that the patients show broad infectious and non-infectious manifestations. We next investigated patients with severe clinical manifestation who were treated with haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This study revealed that HSCT can be a curable treatment, but it has a significant risk of death. We also established reference database which can predict functional significance of uncharacterized amino acid substitution in STAT1. Simultaneously, we generated disease model mouse by generating R274Q STAT1-GOF mutation knock in mouse.

As for the CMCD patients without STAT1 mutation, we identified patients with IL17RA deficiency and characterized clinical manifestation of this disorder.

研究分野：感染免疫学

キーワード：慢性皮膚粘膜カンジダ症 STAT1機能獲得型変異 IL17RA 造血細胞移植 疾患モデルマウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD: Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease) は、皮膚・爪・外陰部・口腔粘膜に、慢性・反復性にカンジダ感染症を呈する原発性免疫不全症である。過去に5つの責任遺伝子 (*IL17RA*, *IL17RC*, *IL17F*, *ACT1*, *STAT1*) が同定されており、なかでも *STAT1* 遺伝子の機能獲得型 (GOF) 変異は、本症の約半数で認める主要な原因である。他方で、残りの約半数の患者では既知遺伝子に変異を認めず、発症原因が不明である。

2. 研究の目的

CMCD の発症分子基盤の解明、治療法の開発を目的とする。特に、CMCD 患者の半数以上で認める *STAT1* 機能獲得型変異 (*STAT1*-GOF 変異) に注目して研究を行う。並行して、既知の責任遺伝子に変異を認めない患者に対して網羅的遺伝子解析を行い、CMCD 患者における責任遺伝子の同定を行う。一連の包括的な研究により、CMCD の分子病態の解明、治療標的分子の同定を行う。

3. 研究の方法

(1) CMCD 患者における発症原因の検討

既存の責任遺伝子に異常を認めない CMCD 患者を対象に次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析を行い、CMCD の責任遺伝子を同定する。

(2) *STAT1*-GOF 変異を持つ患者の病態解析と治療法の開発

アンケート形式で、*STAT1*-GOF 変異を持つ患者の臨床像を検討する。また、重症例で根治療法として造血幹細胞移植を行った患者の予後を検討する。

GOF 変異、機能喪失型変異が混在する *STAT1* の coiled-coil domain, DNA-binding domain に網羅的にアラニン置換体を作製し、その機能解析を行うことで、*STAT1* 変異がその活性に及ぼす影響を評価する。

STAT1-GOF 変異を導入したノックインマウス (*STAT1*-KI マウス) を作製することで、疾患モデルマウスを確立する。作製したマウスを、本症の病態解析、治療法の開発に活用する。

4. 研究成果

1) *STAT1*-GOF 変異を持つ患者の臨床像の解明

主治医に対するアンケートによる国際調査を行い、*STAT1*-GOF 変異を持つ患者 274 例を検討した。その結果、*STAT1*-GOF 変異を持つ患者は、CMCD のみならず細菌、ウイルス、抗酸菌、カンジダ以外の真菌など、様々な病原体に対して易感染性を示すことが明らかとなった。感染症以外の症状として、自己免疫疾患の発症頻度が高く、悪性腫瘍、頭蓋内動脈瘤、侵襲性感染症を呈した患者の予後が悪いことが判明した。この結果から、予後不良例に対する治療法の開発が必要と考えられた (Toubiana J, [Okada S](#), et al., *Blood.*, 2016: 論文業績 19)。

2) *STAT1*-GOF 変異を持つ重症患者に対する造血幹細胞移植の有用性・問題点の解明

主治医に対するアンケートによる国際調査を行い、*STAT1*-GOF 変異を持つ重症患者で、造血幹細胞移植が行われた 15 例を検討した。その結果、造血幹細胞移植が患者の根治療法になりうることを明らかとした。しかしながら、造血幹細胞移植を受けた患者の 3 年全生存率は 40% と低く、二次性生着不全、移植関連合併症の頻度が高いことが分かった。これらの結果に基づき、本症における移植適応と移植時期の見直し、前処置の適正化などが必要であると問題提起を行った (Leiding JW & [Okada S](#), et al., *J Allergy Clin Immunol.*, 2018: 論文業績 9: 本研究資金についての謝辞あり)。

3) *STAT1* 変異の病的意義を予測する変異データベースの作成

STAT1 の coiled-coil ドメイン (CCD)、DNA 結合ドメイン (DBD) に存在する 342 のアミノ酸に対して網羅的にアラニン置換体を作製し、個々のアラニン置換体に対して IFN- γ 刺激に伴う IRF-1 転写活性化能を測定することで、*STAT1* 変異の機能変化を高精度に予測するデータベースの作成に成功した。作成したデータベースを用いて既知の *STAT1* 変異を検討したところ、LOF 変異との一致率は 100%、GOF 変異との一致率は 78.1%であった。この結果は、変異のタンパクへの影響を推測する従来のコンピューターアルゴリズムと比較しても格段に良好な結果と考えられた。*STAT1* はその活性状態により 2 つの二量体 (antiparallel dimer: 不活性型, parallel dimer: 活性型) を呈することが知られている。本研究により、機能獲得型のアラニン置換体が antiparallel dimer の二量体接合面に集中して存在していることが判明し、antiparallel dimer の形成を障害する変異は機能獲得型変異になることを明らかとした。以上のことより、antiparallel dimer を安定化する変異が機能喪失型変異に、不安定化させる変異が GOF 変異になることを提唱した (Kagawa R, et al. *J Allergy Clin Immunol.*, 2016: 論文業績 11: 本研究資金についての謝辞あり)。

4) R274Q 変異に焦点をあてた *STAT1*-GOF 変異の分子病態の解明

STAT1-GOF 変異が生体内で引き起こす現象を明らかとするため、慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) 患者における好発 *STAT1* 変異 (R274Q 変異) に着目して解析した。in silico 解析によ

り、STAT1 の coiled-coil ドメインに存在する R274 は、DNA 結合領域に存在する Q441 と近接して存在し、Q441 周辺の構造変化を介して、STAT1 二量体の形成を阻害することを同定した。さらに、R274Q 変異により特異的に誘導される 76 の遺伝子群を同定し、これらの遺伝子群が治療標的になる可能性を見いだした (Fujiki R, et al. *J Biol Chem.*, 2017: 論文業績 13: 本研究資金についての謝辞あり)。

5) 病態解明・治療法開発のための疾患モデルマウスの作製

STAT1-GOF 変異を持つ患者の病態解明とそれに基づく治療法の開発を目的に、STAT1-GOF 変異の一つである R274Q 変異を導入したノックインマウス (STAT1-KI マウス) を作製し、その解明に取り組んだ。STAT1-KI マウス由来のリンパ球は、IFN- 刺激に対する STAT1 のリン酸化過剰を示した。さらに、カンジダを経口投与したところ、小腸における Th17 細胞の減少、糞便中のカンジダ排泄の増加を認め、STAT1-GOF マウスがカンジダに対する易感染性を示すことが明らかとなった。一連の研究結果から、STAT1-KI マウスは STAT1-GOF 変異を持つ患者の病態を反映した疾患モデルマウスになり得ると考えた (Tamura M, et al. 論文投稿中: 本研究資金についての謝辞あり)。

6) *IL17RA* 異常による CMCD の病態解明

CMCD の姉弟例のエクソーム配列解析を用いた検討で、*IL-17R* 欠損症の本邦初症例を同定した (過去に世界で 1 例のみが報告されていた)。国際共同研究で、20 症例 11 家系の本症患者を同定し、臨床像・分子病態の解明を行った (Lévy R, Okada S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016: 論文業績 20: 本研究資金についての謝辞あり)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文 (代表論文を抜粋)] (計 32 件)

1. Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. *Int J Hematol.* 2019 Apr;109(4):382-389. doi: 10.1007/s12185-019-02614-0 (査読有り)
2. Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramírez-Alejo N, Mele F, Latorre D, Mahdavian SA, Aytakin C, Mansouri D, Bryant VL, Jabot-Hanin F, Deswarte C, Nieto-Patlán A, Surace L, Kerner G, Itan Y, Jovic S, Avery DT, Wong N, Rao G, Patin E, Okada S, Bigio B, Boisson B, Rapaport F, Seeleuthner Y, Schmidt M, Ikinogullari A, Dogu F, Tanir G, Tabarsi P, Bloursaz MR, Joseph JK, Heer A, Kong XF, Migaud M, Lazarov T, Geissmann F, Fleckenstein B, Arlehamn CL, Sette A, Puel A, Emile JF, van de Vosse E, Quintana-Murci L, Di Santo JP, Abel L, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Tangye SG, Sallusto F, Casanova JL. Human IFN- immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. *Sci Immunol.* 2018 Dec 21;3(30). pii: eaau6759. doi: 10.1126/sciimmunol.aau6759 (査読有り)
3. Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest.* 2019 Feb 1;129(2):583-597. doi: 10.1172/JCI124011 (査読有り)
4. Cardinez C, Miraghazadeh B, Tanita K, da Silva E, Hoshino A, Okada S, Chand R, Asano T, Tsumura M, Yoshida K, Ohnishi H, Kato Z, Yamazaki M, Okuno Y, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Andrews TD, Field MA, Burgio G, Morio T, Vinuesa CG, Kanegane H, Cook MC. Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency. *J Exp Med.* 2018 Nov 5;215(11):2715-2724. doi: 10.1084/jem.20180639 (査読有り)
5. Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, Neth O, Snapper S, Okada S, Moutschen M, Delvenne P, Pecher AC, Wolff D, Kim YJ, Seneviratne S, Kim KM, Kang JM, Ojaimi S, McLean C, Warnatz K, Seidl M, Grimbacher B. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol.* 2018 Sep 10;9:2012. doi:10.3389/fimmu.2018.02012 (査読有り)
6. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;142(6):1932-1946. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.055 (査読有り)
7. Asano T, Okada S (corresponding author), Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M. Enhanced AKT phosphorylation of circulating B cells in

- patients with activated PI3K syndrome. *Front Immunol.* 2018 Apr;9:568. doi:10.3389/fimmu.2018.00568 (査読有り)
8. Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, **Okada S**, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, et al. Inborn errors of RNA lariat metabolism in humans with viral infections of the brainstem. *Cell.* 2018 Feb 22;172(5):952-965.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.019. (査読有り)
 9. Leiding JW, **Okada S (co-first author)**, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Gain of Function STAT1 Mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):704-717.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.049 (査読有り)
 10. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, **Okada S**, Yamashita M, Yeh TW, Nishikomori R, Takagi M, Imai K, Ochs HD, Morio T. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):43-54. doi: 10.1016/j.alit.2017.06.003 (査読有り)
 11. Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, **Okada S (corresponding author)**, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jul;140(1):232-241. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.035. (査読有り)
 12. Hoshino A, **Okada S (co-first author)**, 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.* 2017 Jul;140(1):223-231. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.029. (査読有り)
 13. Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, **Okada S**, Kobayashi M, Ohara O. Molecular Mechanism and Structural Basis of Gain of Function of STAT1 Caused by Pathogenic R274Q Mutation. *J Biol Chem.* 2017 Apr 14;292(15):6240-6254. doi: 10.1074/jbc.M116.753848. (査読有り)
 14. Sakata S, **Okada S (corresponding author)**, Aoyama K, Hara K, Tani C, Kagawa R, Nakamura-Utsunomiya A, Miyagawa S, Ogata T, Mizuno H, Kobayashi M. Individual Clinically Diagnosed with CHARGE syndrome but with a Mutation in KMT2D, a Gene Associated with Kabuki syndrome: A Case Report. *Front Genet.* 2017 Dec 11;8:210. doi: 10.3389/fgene.2017.00210. (査読有り)
 15. Onodera R, Kurita E, Taniguchi K, Karakawa S, **Okada S**, Kihara H, Fujii T, Kobayashi M. Anti-Human Neutrophil Antigen-1a, -1b, and -2 Antibodies in Neonates and Children with Immune Neutropenias Analyzed by Extracted Granulocyte Antigen Immunofluorescence Assay. *Transfusion.* 2017 Nov;57(11): 2586-2594. doi: 10.1111/trf.14291 (査読有り)
 16. Utsumi T, **Okada S**, Izawa K, Honda Y, Nishimura G, Nishikomori R, Okano R, Kobayashi M. A Case with Spondyloenchondrodysplasia Treated with Growth Hormone. *Front Endocrinol.* 2017 Jul 10;8:157. doi: 10.3389/fendo.2017.00157 (査読有り)
 17. Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, **Okada S**, Kobayashi M, Mayumi I, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic Hypernatremia without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ. *Brain Pathol.* 2017 May;27(3):323-331. doi: 10.1111/bpa.12409 (査読有り)
 18. Eslami N, Tavakol M, Mesdaghi M, Gharegozlou M, Casanova JL, Puel A, **Okada S**, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, Molatefi R, Seif F, Zoghi S, Rezaei N, Nabavi M. A gain-of-function mutation of STAT1: A novel genetic factor contributing to chronic mucocutaneous candidiasis. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2017 Jun 1;64(2):191-201. doi: 10.1556/030.64.2017.014 (査読有り)
 19. Toubiana J, **Okada S (equal contribution)**, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 276 patients from 169 kindreds. *Blood.* 2016 Jun 23;127(25):3154-64. doi: 10.1182/blood-2015-11-679902 (査読有り)
 20. Lévy R, **Okada S**, Béziat V, Moriya K, Liu C, et al. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Dec 20;113(51):E8277-E8285. doi:

- 10.1073/pnas.1618300114 (査読有り)
21. Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, **Okada S**, et al. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells into distinct effector subsets. *J Exp Med*. 2016 Jul 25;213(8):1589-608. doi: 10.1084/jem.20151467 (査読有り)
 22. 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, Kunitzu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi 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 syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1672-1680.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.055 (査読有り)
 23. **Okada S**, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 2016 Dec 2;5(12):e114. doi: 10.1038/cti.2016.71 (査読有り)
 24. 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 *Mol Genet Metab*. 2016 May;118(1):9-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.011 (査読有り)
 25. Hara K, Tajima G, **Okada S**, Tsumura M, Kagawa R, Shirao K, Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Hata I, Sakura N, Shigematsu Y, Takihara Y, Kobayashi M. Significance of *ACADM* mutations identified through newborn screening of MCAD deficiency in Japan. *Mol Genet Metab*. 2016 May;118(1):9-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.011 (査読有り)
 26. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, **Okada S**, Sakura N, Hata I, Shigematsu Y, Kobayashi M. Screening of MCAD deficiency in Japan: 16years' experience of enzymatic and genetic evaluation. *Mol Genet Metab*. 2016 Dec;119(4):322-328. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.10.007 (査読有り)
 27. **岡田 賢**. 慢性皮膚粘膜カンジダ症. 小児疾患の診断治療基準 改訂5版: 266-267, 2018 (査読無し)
 28. **岡田 賢**. 伴性遺伝性低ガンマグロブリン血症を伴う GH 単独欠損症. 内分泌症候群 (第 3 版) I—その他の内分泌疾患を含めて—: 73-76, 2018 (査読無し)
 29. **岡田 賢**. 慢性皮膚粘膜カンジダ症. 日本臨床免疫学会誌 40: 109-117, 2017 (査読無し)
 30. **岡田 賢**, 津村 弥来, 小林 正夫. ROR T 機能欠損による原発性免疫不全症. 臨床免疫・アレルギー科 67: 147-153, 2017 (査読無し)
 31. **岡田 賢**. メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD). 原発性免疫不全症症候群診療の手引き. 106-110, 2017 (査読無し)
 32. **岡田 賢**. 慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD). 原発性免疫不全症症候群 診療の手引き. 111-115, 2017 (査読無し)

[学会発表 (筆頭演者のみを抜粋)] (計 12 件)

[口演 (筆頭のみ)]

1. **岡田 賢**, 原発性免疫不全症患者の分子学的診断. 第 2 回日本免疫不全・自己炎症学会総会. 東京. 2019/2/2. 口演
2. **岡田 賢**, MSMD update. 第 60 回 日本小児血液・がん学会. 京都. 2018/11/15. 口演
3. **岡田 賢**, 未来を担う若手への『研究』のススめ. 第 46 回 日本臨床免疫学会総会. 軽井沢. 2018/11/10. 口演
4. **Satoshi Okada**. HSCT in Patients with STAT1 Gain-of-function Mutation. 2018 the Korean Society of Pediatric Hematology-Oncology Autumn Meeting. Seoul (Korea). 2018/10/19. Symposium
5. **Satoshi Okada**. STAT1 gain of function etiology, molecular biology, and treatment. The 2nd APSID Scientific Congress. Chongqing (China). 2018/5/7. Symposium
6. **岡田 賢**, Jennifer W. Leiding, Troy R. Torgerson, 今井耕輔, 井口晶裕, 有賀 正, 小林 正夫. STAT1 機能獲得型変異による原発性免疫不全症患者に対する造血幹細胞移植の有効性と問題点の検討. 第 40 回 日本造血細胞移植学会総会. 札幌. 2018/2/2. 口演
7. **岡田 賢**. STAT1 機能獲得型変異による原発性免疫不全症. 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 東京. 2018/1/20. ワークショップ
8. **Satoshi Okada**, Janet Markle, Anne Puel, Masao Kobayashi, Jean-Laurent Casanova. Primary immunodeficiency associate with functional defect of ROR T. The 39th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Yokohama. 2016/12/1. Symposium

[ポスター (筆頭のみ)]

1. **Satoshi Okada**, et al. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss- or gain-of-function nature of variants. 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies. Barcelona. 2016/9/22. Poster
2. **Satoshi Okada**, et al. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies. Hong Kong. 2016/4/30. Poster
3. **岡田賢**, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 香川礼子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫. International survey of clinical manifestations of patients with STAT1 gain-of-function mutations. 第 78 回 日本血液学会. 横浜. 2016/10/13. ポスター
4. **岡田賢**, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 他. STAT1 機能獲得型変異を有する原発性免疫不全症患者の臨床症状の国際調査. 第 44 回 日本臨床免疫学会. 東京. 2016/9/9. ポスター

〔その他〕

ホームページ等 (計 6 件)

1. 【研究成果】稀な免疫不全症、活性化 PI3K-delta 症候群 (APDS) の迅速診断法を開発 ~ APDS 患者の効果的な治療法の提供に貢献 ~ (2018 年 4 月 5 日)
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/44718>
2. 【研究成果】まれな原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植の有効性と問題点を解明 (2017 年 6 月 9 日)
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/40053>
3. [Research] "Smart" genetic library -- making disease diagnosis much easier (2017 年 3 月 7 日)
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/en/news/38388>
4. World first: Stem cell treatment for lethal STAT1 gene mutation shows 'disappointing,' but promising results (2017 年 6 月 8 日)
<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/06/170608073117.htm>
5. 【研究成果】原発性免疫不全症の新しい原因遺伝子を同定 - PTEN 遺伝子変異による免疫不全症の発見 - (2016 年 8 月 24 日)
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/36363>
6. 【研究成果】STAT1 遺伝子変異の病的意義を高精度に予測するツールとして、網羅的アラニンスキャンニングを用いた参照データベースを確立 (2016 年 12 月 21 日)
<https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/36849>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：山本 卓
ローマ字氏名：(YAMAMOTO, takashi)
所属研究機関名：広島大学
部局名：理学研究科
職名：教授
研究者番号：90244102

研究分担者氏名：津村 弥来
ローマ字氏名：(TSUMURA, miyuki)
所属研究機関名：広島大学
部局名：大学院医歯薬保健学研究科
職名：研究員
研究者番号：80646274

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：小原 収
ローマ字氏名：(OHARA, osamu)
研究協力者氏名：浅野 孝基
ローマ字氏名：(ASANO, takaki)
研究協力者氏名：西村 志帆
ローマ字氏名：(NISHIMURA, shiho)
研究協力者氏名：齋藤 聡志
ローマ字氏名：(SAITO, satoshi)
研究協力者氏名：坂田 園子
ローマ字氏名：(SAKATA sonoko)