

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10099

研究課題名(和文) 原発性免疫不全症における腸内細菌叢解析と分子病態解析

研究課題名(英文) Analysis of microbiota and molecular pathogenesis in primary immunodeficiency diseases

研究代表者

金兼 弘和 (Kanegane, Hirokazu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授

研究者番号：00293324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：原発性免疫不全症(PID)は免疫担当細胞に欠陥を有する疾患の総称である。単一遺伝子病であるが、臨床的多様性が広く、いくつかの付加的要因が想定されている。PIDにおいて腸内細菌叢がその病態に関与している可能性がないか、A20ハプロ不全症(HA20)ならびにXIAP欠損症を対象に患者とその家族の糞便からDNAを抽出し、次世代シーケンサーで腸内細菌叢を調べた。HA20の発症に特定の細菌が関わっている可能性が示唆された。炎症性腸疾患を合併したXIAP欠損症では造血細胞移植後に腸内細菌叢が正常化していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HA20とXIAP欠損症という限られたPIDであるが、腸内細菌叢がその病態形成に関わっていることが明らかになった。臨床的多様性を有する他のPIDについても腸内細菌叢を調べることによってその病態が明らかになることが期待される。また造血細胞移植の成功によって腸内細菌叢が正常化していることから、免疫の再構築と腸内細菌叢との関係が明らかとなった。今後はマウスモデルを用いて腸内細菌叢を調べることによって新規治療開発も期待される。

研究成果の概要(英文)：Primary immunodeficiency disease (PID) is an inherited disorder in which immune system is impaired. Clinical heterogeneity of PID may be associated with additional factors, although it has monogenic defect. We supposed that the heterogeneity of PID might be linked with aberrant intestinal microbiome. Therefore, we searched intestinal microbiome using next-generation sequencing in patients and their family members with A20 haploinsufficiency (HA20) and XIAP deficiency. A subset of bacteria might affect the pathogenesis of HA20. In XIAP-deficient patients with inflammatory bowel disease, intestinal microbiome was normalized after hematopoietic cell transplantation.

研究分野：小児科学

キーワード：原発性免疫不全症 腸内細菌叢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性免疫不全症 (PID) は易感染性のみならず、自己免疫疾患や自己炎症性疾患を合併することがある。PID は基本的には単一遺伝子病であるが、臨床的多様性が広く、同じ遺伝子変異を有する同一家系の患者においても臨床像の違いが認められることがある。臨床的多様性の原因としてエピジェネティックな要因などが想定されているが、未だ詳細は不明である。昨今、腸内細菌叢が炎症性腸疾患 (IBD) のみならず、糖尿病や肥満などのさまざまな疾患の病態に関わっているとの報告が多数なされている。PID の臨床的多様性に腸内細菌叢が関与している可能性が考えられたため、本研究を立案した。

2. 研究の目的

先行する研究として IBD における腸内細菌叢が精力的に行われている。400 以上存在する PID のうち 60 以上において IBD を合併することが知られている。A20 ハプロ不全症 (HA20) とは *TNFAIP3* 遺伝子変異により発症する自己炎症性疾患である。A20 の機能異常により、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-6、IL-1 等が過剰産生され、反復性口腔内アフタ、発熱、関節痛、消化管潰瘍等のベーチェット病類似症状を若年で発症する。XIAP 欠損症とは EB ウイルスに特異的免疫応答の欠陥を有するとされる X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) の 2 型である。XLP1 型 (SAP 欠損症) と同様に血球貪食性リンパ組織球症や異常ガンマグロブリン血症を呈するが、XLP1 型と異なり、約 30% で IBD を合併する。IBD を合併する PID のうち比較的患者数が多い HA20 および XIAP 欠損症を今回の研究対象として、腸内細菌叢と臨床・免疫学的パラメーターとの関係ならびに治療効果との関係を明らかとする。

3. 研究の方法

患者ならびにその対照として同居する健康家族から文書による同意を得て糞便を採取した。採取した糞便から DNA を抽出し、16S リボソーム RNA 領域を PCR で増幅し、次世代シーケンサー (MiSeq) を用いて解析を行った。それぞれ解析できた 3000 個の遺伝子についてその塩基配列をコンピューター上で類似度を指標に分類し得られる単位である operational taxonomic unit (OTU) を求めた。患者と健常対照における OTU の特徴を明らかとして、臨床・免疫学的パラメーターとの相関についても調べた。XIAP 欠損症患者の一部では造血細胞移植が行われ、移植後は IBD の改善を認めている。移植後における糞便からも腸内細菌叢を調べ、移植前後における違いを明らかにする。

4. 研究成果

HA20 では 15 例の患者ならびに 15 例の健常家族の検体を得ることができた。それぞれの平均年齢は 18.0 ± 4.1 、 27.3 ± 4.1 歳であった。患者のうち 5 例 (33%)、健常家族のうち 8 例 (53%) が 15 歳以下の小児例であった。患者は臨床像から 3 例、6 例、6 例が軽症、中等症、重症に分類された。若い患者では有意差はないが、より重症度が高い傾向があった。15 例中 6 例が腹部症状を伴っていた。10000 リードを読むことができた遺伝子のうち上位 3000 個が OTU 解析の対象となった。患者検体における OTU は健常者に比べて有意に低値であった (図 1 左)。また生物多様性を示す Shannon index においては患者では健常者に比べて有意に低下していた。

リード数を考慮し細菌叢の構成を表す Weighted UniFrac 解析ならびにリード数を考慮せずに細菌叢の構成メンバーを表す Unweighted UniFrac 解析による主成分分析を行ったところ、患者と健常者では異なる細胞集団を構成していることが判明した (図 2)。

HA20 患者では腸内細菌叢の構成が健常者と異なることが示され、いわゆる dysbiosis が HA20 の病態形成に関わっている可能性が示唆された。IBD を合併した XIAP 欠損症では造血細胞移植後に腸内細菌叢が同居家族と同様のパターンに戻ることが観察された。HA20 と XIAP 欠損症という限られた PID であるが、腸内細菌叢がその病態形成に関わっていることが明らかになった。臨床的多様性を有する他の PID (CTLA4 ハプロ不全症など) についても腸内細菌叢を調べることによってその病態が明らかになることが期待される。また造血細胞移植の成功によって腸内細菌叢が正常化していることから、免疫の再構築と腸内細菌叢との関係が明らかとなった。現在これらの成果について論文として投稿予定である。

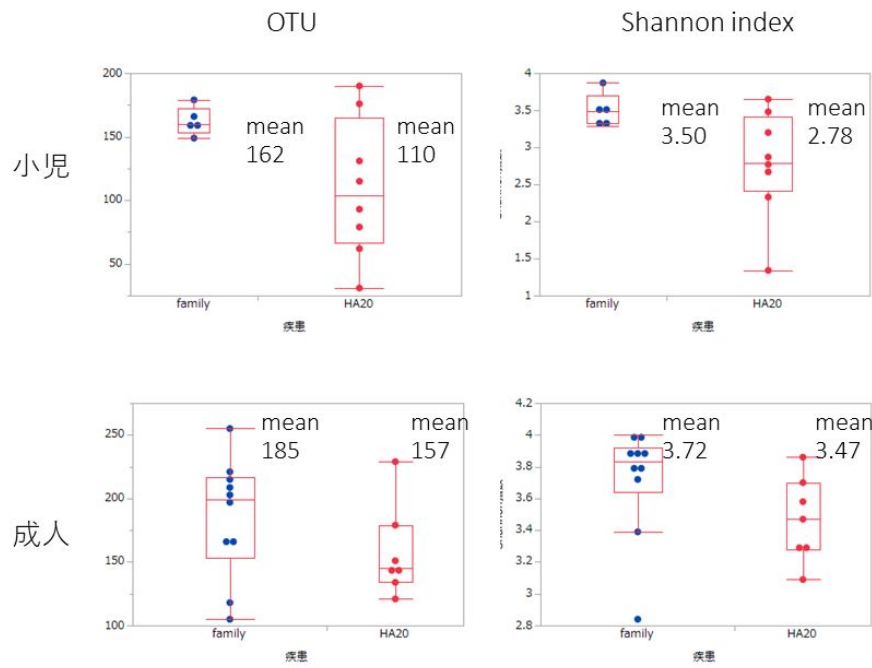


図1 小児および成人における OUT と Shannon index

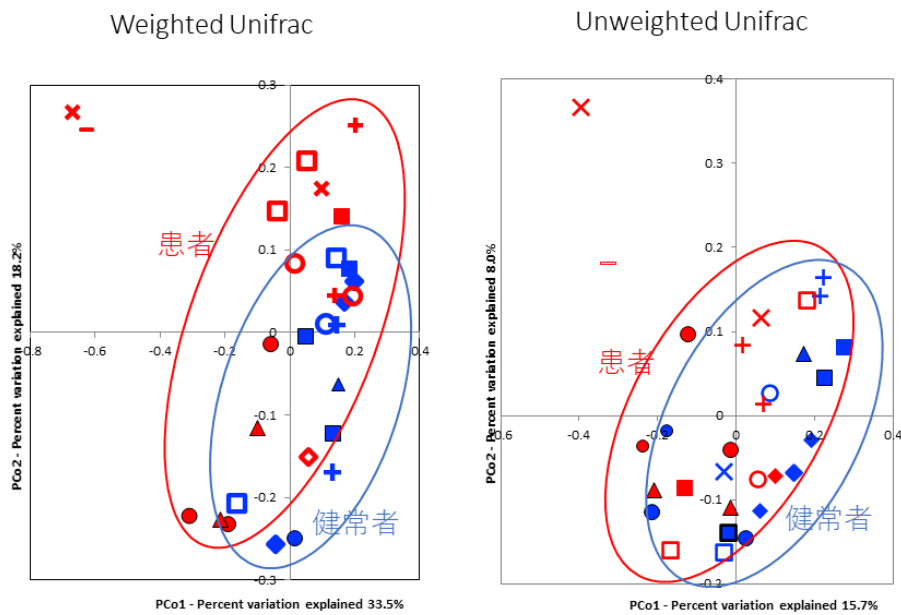


図2 Weighted UniFrac 法と Unweighted UniFrac 法による主成分分析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, Bousfiha AA, Cancrini C, Condino-Neto A, Dbaibo G, Derfalvi B, Dogu F, Edgar JDM, Eley B, El-Owaidy RH, Espinosa-Padilla SE, Galal N, Haerynck F, Hanna-Wakim R, Hossny E, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Allergy Organ J	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.waojou.2019.100018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamashita M, Wakatsuki R, Kato T, Okano T, Yamanishi S, Mayumi N, Tanaka M, Ogura Y, Kanegane H, Nonoyama S, Imai K, Morio T.	4. 巻 109
2. 論文標題 A synonymous splice site mutation in IL2RG gene causes late-onset combined immunodeficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 603-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02619-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanita K, Hoshino A, Imadome K, Kamiya T, Inoue K, Okano T, Yeh TW, Yanagimachi M, Shiraishi A, Ishimura M, Schober T, Rohlf s M, Takagi M, Imai K, Takada H, Ohga S, Klein C, Morio T, Kanegane H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Epstein-Barr Virus-Associated T-Cell Lymphoproliferative Disorder Associated With Hypomorphic IL2RG Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Pediatr	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2019.00015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 382-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02614-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanegane H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 154-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2018.1556025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamura A, Uemura S, Yamamoto N, Saito A, Kozaki A, Kishimoto K, Ishida T, Hasegawa D, Hiroki H, Okano T, Imai K, Morio T, Kanegane H, Kosaka Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Hematopoietic cell transplantation for asymptomatic X-linked lymphoproliferative syndrome type 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy Asthma Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13223-018-0306-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, Yeh TW, Noguchi E, Ohara A, Shigemura T, Takahashi H, Takakura S, Hayashi M, Honma A, Watanabe S, Shigemori T, Ohara O, Sasaki H, Kubota T, Morio T, et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 927-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-018-0559-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino A, Yang X, Tanita K, Yoshida K, Ono T, Nishida N, Okuno Y, Kanzaki T, Goi K, Fujino H, Ohshima K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H.	4. 巻 143
2. 論文標題 Modification of cellular and humoral immunity by somatically reverted T cells in X-linked lymphoproliferative syndrome type 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 421-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.07.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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, et al.	4. 巻 215
2. 論文標題 Gain-of-function IKKB mutation causes human combined immune deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 2715-2724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20180639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hoshino A, Tanita K, Kanda K, Imadome K, Shikama Y, Yasumi T, Imai K, Takagi M, Morio T, Kanegane H.	4. 巻 195
2. 論文標題 High frequencies of asymptomatic Epstein-Barr virus viremia in affected and unaffected individuals with CTLA4 mutations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 45-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2018.07.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Moriya K, Sasahara Y, Ohnishi H, Kawai T, Kanegane H.	4. 巻 38
2. 論文標題 IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 543-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-018-0522-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Boutboul D, Kuehn HS, Van de Wyngaert Z, Niemela JE, Callebaut I, Stoddard J, Lenoir C, Barlogis V, Farnarier C, Vely F, Yoshida N, Kojima S, Kanegane H, Hoshino A, Hauck F, Lhermitte L, Asnafi V, Roehrs P, Chen S, Verbsky JW, et al.	4. 巻 128
2. 論文標題 Dominant-negative IKZF1 mutations cause a T, B, and myeloid cell combined immunodeficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 3071-3087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI98164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase syndrome type 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 266-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.04.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono S, Nakayama M, Kanegane H, Hoshino A, Shimodera S, Shibata H, Fujino H, Fujino T, Yunomae Y, Okano T, Yamashita M, Yasumi T, Izawa K, Takagi M, Imai K, Zhang K, Marsh R, Picard C, Latour S, Ohara O, et al.	4. 巻 108
2. 論文標題 Comprehensive molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases using next-generation sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 319-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2475-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Schwab C, Gabrysich 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, et al.	4. 巻 142
2. 論文標題 Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1932-1946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.02.055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, Morimoto A, Kawahara Y, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Mitsuiki N, Imai K, Sakatani T, Nakazawa A, Okuno Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, et al.	4. 巻 218
2. 論文標題 Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 825-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T.	4. 巻 38
2. 論文標題 DropLet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 300-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-018-0497-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N, Ariga T.	4. 巻 102
2. 論文標題 Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 480-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.01.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yatsushiro Y, Nishikawa T, Saito A, Nakazawa Y, Imadome KI, Nakagawa S, Kodama Y, Okamoto Y, Kanegane H, Kawano Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Epstein-Barr Virus (EBV)-induced B-cell Lymphoproliferative Disorder Mimicking the Recurrence of EBV-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pediatr Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 e44-e46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1485-1488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.10.039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Blessing JJ, Nademi Z, Slatter MA, Ulloa ER, Shcherbina A, Roppelt A, Worth A, Silva J, Aiuti A, Murguia-Favela L, Speckmann C, Carneiro-Sampaio M, Fernandes JF, Baris S, Ozen A, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1036-1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.10.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T.	4. 巻 107
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 610-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2375-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cho K, Yamada M, Agematsu K, Kanegane H, Miyake N, Ueki M, Akimoto T, Kobayashi N, Ikemoto S, Tanino M, Fujita A, Hayasaka I, Miyamoto S, Tanaka-Kubota M, Nakata K, Shiina M, Ogata K, Minakami H, Matsumoto N, Ariga T.	4. 巻 102
2. 論文標題 Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 480-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.01.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, Hori T, Nishimura K, Kobayashi C, Shigemura T, Ogata S, Inoue Y, Kawai T, Hiejima E, Takagi M, Imai K, Nishikomori R, Ito S, Heike T, Ohara O, Morio T, Fukao T, Kanegane H.	4. 巻 141
2. 論文標題 Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1485-1488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.10.039.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Blessing J, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1036-1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.10.041.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, Ueno H, Imai K, Piao J, Kanegane H, Yamashita M, Okano T, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y, Kojima S, Morio T.	4. 巻 65
2. 論文標題 Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Blood Cancer.	6. 最初と最後の頁 e26831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.26831.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagasawa M, Mitsuiki N, Aoki Y, Ono T, Isoda T, Imai K, Takagi M, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Effect of reduced-intensity conditioning and the risk of late-onset non-infectious pulmonary complications in pediatric patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Haematol	6. 最初と最後の頁 525-531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/ejh.12967.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okano T, Nishikawa T, Watanabe E, Watanabe T, Takashima T, Yeh TW, Yamashita M, Tanaka-Kubota M, Miyamoto S, Mitsuiki N, Takagi M, Kawano Y, Mochizuki Y, Imai K, Kanegane H, Morio T.	4. 巻 118
2. 論文標題 Maternal T and B cell engraftment in two cases of X-linked severe combined immunodeficiency with IgG1 gammopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 112-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2017.08.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 67
2. 論文標題 Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 43-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.06.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Petersheim D, Massaad MJ, Lee S, Scarselli A, Cancrini C, Moriya K, Sasahara Y, Lankester AC, Dorsey M, Di Giovanni D, Bezrodnik L, Ohnishi H, Nishikomori R, Tanita K, Kanegane H, Morio T, Gelfand EW, Jain A, Secord E, Picard C, Casanova JL, Albert MH, Torgerson TR, Geha RS.	4. 巻 141
2. 論文標題 Mechanisms of genotype-phenotype correlation in autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia with immune deficiency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1060-1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2017.05.030.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takashima T, Okamura M, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, Hoshino A, Mitsuiki N, Takagi M, Ishii E, Imai K, Kanegane H, Morio T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 486-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-017-0405-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi M, Ishiwata Y, Aoki Y, Miyamoto S, Hoshino A, Matsumoto K, Nishimura A, Tanaka M, Yanagimachi M, Mitsuiki N, Imai K, Kanegane H, Kajiwara M, Takikawa K, Mae T, Tomita O, Fujimura J, Yasuhara M, Tomizawa D, Mizutani S, Morio T.	4. 巻 105
2. 論文標題 HLA haploidentical hematopoietic cell transplantation using clofarabine and busulfan for refractory pediatric hematological malignancy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 686-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-017-2187-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 140
2. 論文標題 Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 223-231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2016.09.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1914-1922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2016.09.038.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	本田 賢也 (Honda Kenya) (60334231)		
研究協力者	竹下 梢 (Takeshita Kozue) (70571123)		