

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17692

研究課題名（和文）ヒトヘルペスウイルスに対する選択的な免疫機構の同定と治療法の開発

研究課題名（英文）Identification of the selective immune system against human herpesvirus and novel therapies development

研究代表者

星野 顕宏 (Hoshino, Akihiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：80465137

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：原発性免疫不全症（PID）とは、免疫に関連する遺伝子異常に起因する先天性の疾患である。Epstein-Barr ウイルス（EBV）や水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）に関連した悪性腫瘍などの重症疾患に罹患した患者から、遺伝子変異を同定することで基礎にPIDのあることを証明した。このことは、まれなPIDの同定のみならず、当該遺伝子がヒトにおいてどのような免疫応答に重要であることを示している。本研究では、EBVやVZVに対する感知やT細胞活性化にウイルス特異的な経路があること、リパータントを有する患者の観察から約10%の正常CD8+T細胞を補えば臨床症状を改善し得ることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒトヘルペスウイルス（HHV）に起因する重症疾患の原因解明に加えて、将来的な治療法の発展に寄与する。原発性免疫不全症（PID）の一部では遺伝子治療あるいは養子免疫療法が将来的な治療法として期待されているが、SAP欠損症に対してはCD8+T細胞の10%以上を補正すればHHVの一つであるEpstein-Barr ウイルス（EBV）に対する制御が期待できることが示唆された。また、EBVは腫瘍ウイルスとしても知られており、それに対する免疫機構の解明は、基礎にPIDがないより多くの人口におけるEBV関連疾患の治療開発の基盤を確立することになる。

研究成果の概要（英文）：Primary immunodeficiencies (PIDs) are congenital disorders caused by monogenic germline mutations affecting the immune system. Germline mutations were identified in patients with severe Epstein-Barr virus (EBV) and/or varicella-zoster virus (VZV)-associated diseases. It is of interest not only to identify the PIDs as the underlying diseases, but also to determine how alterations affect immune system, providing further understanding of human immune system. In this research, we demonstrated 2 things: (1) EBV and VZV are recognized and induce T-cell activation through virus-specific pathway. (2) More than 10% of functional CD8+ T cells could modify the clinical presentations supported by the observations of reverted T cells in PID patients.

研究分野：原発性免疫不全症

キーワード：Epstein Barrウイルス 水痘帯状疱疹ウイルス 原発性免疫不全症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトヘルペスウイルス (HHV) は水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) や Epstein-Barr ウイルス (EBV) を含むウイルスの科である。多くは小児期にヒトに感染した後に、生涯にわたって潜伏状態となる。一部の患者ではリンパ腫をはじめとした重症疾患の原因になるが、その発症には HHV に対する免疫応答の異常が関与していると考えられている。将来的にはその免疫応答の調節が重症な HHV 関連疾患の治療や予防になり得ると推測されるが、HHV の多くはヒトを唯一の感染宿主とするため従来の動物モデルには制限があり、HHV に対する正常な免疫応答そのものに不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

免疫系に關与する遺伝子異常によって生じる疾患を原發性免疫不全症 (PID) と呼ぶ。その中には、HHV に対して選択的に易感染性を示す PID もあり、それらの疾患で異常をきたしている免疫機構が、HHV に対して重要な免疫機構であると考えられる。本研究では、HHV に対して易感染性を有する PID 患者を同定して解析することで、HHV に対する免疫応答を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) EBV 陽性悪性腫瘍の合併が報告されている PID における HHV に対する易感染性の検索

CTLA4 欠損症 15 例、自己免疫疾患コントロール 31 例、健常コントロール 32 例において、全血液から DNA を抽出した。その DNA を用いて、定量 PCR 法によって HHV DNA 量を測定した。

#### (2) HHV に対する易感染性を示す PID の同定

EBV 関連悪性腫瘍の既往のある患者 3 家系 5 例、重症水痘/帯状疱疹や反復水痘の既往のある患者 3 家系 3 例 (うち 1 例は EBV 関連悪性腫瘍と重複) において、全血由来の DNA を用いてエクソーム解析を行った。それぞれの患者において、フローサイトメトリーあるいはウェスタンブロットによって、血液由来細胞における該当遺伝子の蛋白発現を評価した。さらに、それぞれの遺伝子に応じた機能解析を行った。

患者 1.1: 39 歳男性。EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の既往があり、低ガンマグロブリン血症を認める。弟 (患者 1.2) および甥 (患者 1.3) にはそれぞれ IgG3、IgG4 欠損症と低ガンマグロブリン血症がある。

患者 2: 2 歳男児。EBV 関連リンパ増殖症に罹患し、化学療法を行っている。

患者 3: 21 歳男性。小児期から細菌感染症を反復し、EBV 陽性平滑筋腫の既往がある。難治性の帯状疱疹があり、抗ウイルス剤投与後も VZV 血症が遷延した。

患者 4: 17 歳男児。水痘に 5 回の罹患歴があり、さらに VZV 髄膜炎に罹患した。その他の病歴に特記事項はない。

患者 5: 36 歳男性。小児期から易感染性を認めた。水痘罹患時に重度の皮膚病変を生じ、多くの皮膚瘢痕を生じた。

#### (3) SAP 欠損症の長期予後全国調査

上記(2)患者 1 の研究によって、T 細胞におけるリパータントと良好な予後との関連が示唆されたため、国内で既診断の SAP 欠損症 25 家系 40 例に対して長期予後調査を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) EBV 陽性悪性腫瘍の合併が報告されている PID における HHV に対する易感染性の検索

EBV 血症を CTLA4 欠損症患者で 53.3% (8/15 例)、疾患コントロールで 12.9% (4/31 例)、健常コントロールで 21.9% (7/32 例) に認めた。一方で、他の HHV においてはウイルス血症の頻度に差は認めなかった。T 細胞の免疫老化と関連しているが、免疫老化は特に EBV に対する免疫応答に影響を与えることが示唆された。

#### (2) HHV に対する易感染性を示す PID の同定

患者 1.1、1.2、1.3

SH2D1A 遺伝子の変異 (p.M1X hemizygous) を同定した。SAP 欠損症は通常は長期生存に造血幹細胞移植が必要であるが、軽症の臨床症状を示した理由として、患者 1.1、1.2、1.3 ではメモリー CD8+T 細胞の約 10%に、患者 1.2 ではメモリー CD4+細胞の数%にリパータントを検出した。このリパータント T 細胞は SAP 蛋白陽性で、EBV 感染細胞に対する正常なサイトカイン産生や脱顆粒能、細胞障害活性を示した。患者 1.2 のみが比較的軽症の液性免疫不全であったが、CD4+細胞にリパータントを認めたことと一致した。

患者 2

ZAP70 遺伝子の変異 (p.M558I/c.703-1G>A compound heterozygous) を同定した。ZAP70 欠損症は通常は生後早期に致死感染症を発症することが知られている。部分的機能低下であった理由として、少数の細胞で正常スプライシングが生じていたために機能的な T 細胞が存在していた。一方で、TCR レパトア解析では既知の EBV 特異的 CDR3 は認めず、EBV に対する易感染性の原因と考えられた。

### 患者 3

*IL2RG* 遺伝子の変異 (p.R328X hemizygous) を同定した。*IL2RG* は各種サイトカイン受容体の構成蛋白の一つであるが、その機能喪失は、T 細胞と NK 細胞欠損を特徴とする X 連鎖重症複合免疫不全症 (SCID) として知られている。しかし、この患者においては T 細胞や NK 細胞は欠損しておらず、SCID ではなかった。また *IL2RG* 蛋白は、フローサイトメトリーを用いてリンパ球表面に発現していることを確認した。しかし、R328X 変異によって細胞内ドメインの一部が喪失していることが考えられた。実際、T 細胞受容体刺激後の T 細胞増殖能は低下していた。そこで、各種サイトカインに対する受容体である *IL2RG* の機能を評価するために、IL-2、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21 刺激後の STAT リン酸化を評価した (IL-2、IL-7、IL-15 刺激後の pSTAT5、IL-4 刺激後の pSTAT6、IL-21 刺激後の pSTAT6)。患者リンパ球では STAT リン酸化が低下しており、*IL2RG* 機能が低下していることが明らかとなった。しかし、高容量のサイトカイン刺激に対しては STAT のリン酸化が観察され、この部分的機能低下が臨床的に SCID を呈さなかった原因と考えられた。

### 患者 4

*POLR3F* 遺伝子の変異 (c.249-2A>G heterozygous) を同定した。患者血液細胞を用いて、異常なスプライシングが生じていることを確認した。この遺伝子は RNA ポリメラーゼ III をコードし、DNA の感知に関わっている。この遺伝子変異による原発性免疫不全症は過去に 1 家系 2 例の報告がなされているが、患者 4 と同様に VZV に対してのみ易感染性を有することが特徴とされている。*POLR3A* および *POLR3C* と同様に、*POLR3F* が AT リッチ DNA に対する認識に関与しているという知見と、VZV が他のウイルスと比較して AT リッチ DNA に富んでいるという事実は、患者 4 が VZV に対して選択的に易感染性を有していることを説明し得る。

### 患者 5

*MSN* 遺伝子の変異 (p.P171W hemizygous) を同定した。この遺伝子は、細胞膜とアクチンフィラメントを架橋する *Moesin* をコードしている。この遺伝子の機能喪失は、T 細胞不全をきたす原発性免疫不全症として報告がある。血液細胞を用いたウェスタンブロットによって *Moesin* 蛋白発現は欠損していた。*Moesin* 欠損症の報告例は乏しいものの、様々な病原体に対して易感染性を示す一方、重症水痘を来すことが共通した特徴である。

以上のことから EBV に対する免疫応答には、T 細胞受容体を介する T 細胞の活性化に加えて SLAMF7-SAP 経路が重要であるということが示唆された。VZV に対する免疫応答には、RNA ポリメラーゼ III による感知が重要であること、リンパ球においてはサイトカインに対する STAT リン酸化による通常の T 細胞活性化以外にも、*Moesin* が関与する経路の重要性が示唆された。

### (3) SAP 欠損症の長期予後全国調査

SAP 欠損症 25 家系 40 例のうち、18 例 (45.0%) が生存していた (フォロー期間: 中央値 12 年)。全生存率は、造血幹細胞移植群で 93.3%、非造血幹細胞移植群で 16.0% であった。10 年および 20 年非造血幹細胞移植生存率は、非リバータント群で 29.7%、10.0%、リバータント群では 100%、100% であった。

このことは、将来的には遺伝子治療あるいは養子免疫療法が SAP 欠損症の治療に有用であることを示唆している。また、CD8+T 細胞の 10% 以上を補正すれば、その有効性が期待できる可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hoshino Akihiro, Nishimura Akira, Naruto Takuya, Okano Tsubasa, Matsumoto Kazuaki, Okamoto Keisuke, Shintaku Hiroshi, Tokoro Shown, Okamoto Hiroyuki, Wada Taizo, Takagi Masatoshi, Imai Kohsuke, Kanegane Hirokazu, Morio Tomohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 High-throughput analysis revealed the unique immunoglobulin gene rearrangements in plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	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) 10.1111/bjh.16583	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 Akihiro, Tokoro Shown, Akashi Takumi, Inoue Maiko, Takagi Masatoshi, Imai Kohsuke, Kanegane Hirokazu, Muraosa Yasunori, Kamei Katsuhiko, Morio Tomohiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Disseminated fusariosis in a child after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 419 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14097	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 Kusano Nobuyoshi, Sakata Naoki, Sugimoto Keisuke, Miyazawa Tomoki, Ueda Satoshi, Okano Munehiro, Imadome Ken-Ichi, Hoshino Akihiro, Kanegane Hirokazu, Kimura Masatomo, Sato Takao, Okada Mitsuru, Takemura Tsukasa	4. 巻 41
2. 論文標題 An 18-Year-Old Male With X-linked Lymphoproliferative Syndrome Type 1 Who Developed Primary Central Nervous System Lymphoma 6 Months After Primary Epstein-Barr Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e538 ~ e541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000001424	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 Yamauchi Takeru, Takasawa Kei, Kamiya Takahiro, Kirino Shizuka, Gau Maki, Inoue Kento, Hoshino Akihiro, Kashimada Kenichi, Kanegane Hirokazu, Morio Tomohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Diabetes	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pedi.12895	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 Akihiro, Kanegane Hirokazu, Nishi Masanori, Tsuge Ikuya, Tokuda Kiriko, Kobayashi Ichiro, Imai Kohsuke, Morio Tomohiro, Takagi Masatoshi	4. 巻 203
2. 論文標題 Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 9~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2019.03.011	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 Kay, Hoshino Akihiro, Imadome Ken-Ichi, Kamiya Takahiro, Inoue Kento, Okano Tsubasa, Yeh Tzu-wen, Yanagimachi Masakatsu, Shiraishi Akira, Ishimura Masataka, Schober Tilmann, Rohlf's Meino, Takagi Masatoshi, Imai Kohsuke, Takada Hidetoshi, Ohga Shouichi, Klein Christoph, Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	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 Frontiers in Pediatrics	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 -

1. 著者名 金兼 弘和、星野 顕宏	4. 巻 60
2. 論文標題 遺伝性リンパ増殖性疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 708~715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.708	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 Cardinez C, Miraghadzadeh 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.	4. 巻 215
2. 論文標題 Gain-of-function IKBKB mutation causes human combined immune deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	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 Hoshino Akihiro, Yang Xi, Tanita Kay, Yoshida Kenichi, Ono Toshiaki, Nishida Naonori, Okuno Yusuke, Kanzaki Takeyuki, Goi Kumiko, Fujino Hisanori, Ohshima Koichi, Shiraishi Yuichi, Chiba Kenichi, Tanaka Hiroko, Miyano Satoru, Ogawa Seishi, Kojima Seiji, Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	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 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 421 ~ 424.e11
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 Hoshino Akihiro, Tanita Kay, Kanda Kenji, Imadome Ken-Ichi, Shikama Yoshiaki, Yasumi Takahiro, Imai Kohsuke, Takagi Masatoshi, Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	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 Clinical Immunology	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 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, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Morio T, Kanegane H.	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 The Journal of Infectious Diseases	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 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, Calvo KR, Husami A, Zhang K, Roberts J, Amrol D, Sleasman J, Hsu AP, Holland SM, 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 Journal of Clinical Investigation	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 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, Morio T.	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 International Journal of Hematology	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 該当する

1. 著者名 Schwab C, Gabrysich A, Olbrich P, Pati&ntilde;o 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, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, 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 Journal of Allergy and Clinical Immunology	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 Kaneko Ryota, Yamamoto Shohei, Okamoto Naoko, Akiyama Kosuke, Matsuno Ryosuke, Toyama Daisuke, Hoshino Akihiro, Imai Kohsuke, Isoyama Keiichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Wiskott?Aldrich syndrome that was initially diagnosed as immune thrombocytopenic purpura secondary to a cytomegalovirus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 SAGE Open Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 2050313X1775378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050313X17753788	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 金兼 弘和、星野 顕宏、高木 正稔	4. 巻 59
2. 論文標題 原発性免疫不全症と造血管腫瘍	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 2459 ~ 2467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.2459	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 星野 顕宏	4. 巻 59
2. 論文標題 原発性免疫不全症の最前線	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 2195 ~ 2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.59.2195	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 Takagi Masatoshi, Hoshino Akihiro, Yoshida Kenichi, Ueno Hiroo, Imai Kohsuke, Piao Jinhua, Kanegane Hirokazu, Yamashita Motoi, Okano Tsubasa, Muramatsu Hideki, Okuno Yusuke, Shiraishi Yuichi, Chiba Kenichi, Tanaka Hiroko, Miyano Satoru, Ogawa Seishi, Hayashi Yasuhide, Kojima Seiji, Morio Tomohiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e26831 ~ 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 Kanegane Hirokazu, Hoshino Akihiro, Okano Tsubasa, Yasumi Takahiro, Wada Taizo, Takada Hidetoshi, Okada Satoshi, Yamashita Motoi, Yeh Tzu-wen, Nishikomori Ryuta, Takagi Masatoshi, Imai Kohsuke, Ochs Hans D., Morio Tomohiro	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 Allergology International	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hoshino A, Okano T, Matsumoto K, Nishimura A, Shintaku H, Tokoro S, Okamoto H, Wada T, Mitsuiki N, Kajiwara M, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T.
2. 発表標題 Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder with multiple autoantibodies in a XIAP deficient patient
3. 学会等名 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Hoshino A, Takagi M, Nishi M, Tsuge I, Imai K, Kanegane H, Morio T.
2. 発表標題 Identification of autoantibodies using human proteome microarrays in patients with IPEX syndrome
3. 学会等名 18th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本和明、西村聡、井上真依子、井上健斗、廣木遥、小野真太郎、岡野翼、田中真理、足洗美穂、宮本智史、宮脇零士、山岸千佳、手束真理、大川哲平、星野顕宏、遠藤明史、神谷尚宏、青木由貴、満生紀子、小野敏明、柳町昌克、磯田健志、富澤大輔、長澤正之、梶原道子、高木正稔、金兼弘和、今井耕輔、森尾友宏。
2. 発表標題 Wiskott-Aldrich症候群における血小板輸血不応に対する各種治療薬の効果と安全性の検討
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野顕宏、Xi Yang、吉田健一、小野敏明、谷田けい、西田直徳、奥野友介、神崎健仁、合井久美子、大島孝一、白石友一、千葉健一、田中洋子、宮野悟、小川誠司、小島勢二、森尾友宏、金兼弘和
2. 発表標題 SAP欠損症 (XLP1) におけるT細胞のリパータントによる免疫能の回復 - 国内予後調査から -
3. 学会等名 第27回EBV感染症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野顕宏
2. 発表標題 原発性免疫不全症の最前線
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本圭祐, 森雅亮, 松井利浩, 溝口史高, 星野顕宏, 今井耕輔, 上阪等, 森尾友宏.
2. 発表標題 自己免疫性疾患患者における原発性免疫不全症合併例の後方視的分析
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷田けい, 星野顕宏, 岡田賢, 浅野孝基, 津村弥来, 大西秀典, 加藤善一郎, 山崎雅英, 森尾友宏, 金兼弘和.
2. 発表標題 IKKB機能獲得変異による新奇遅発発症複合免疫不全症
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2018年

〔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
---------------------------	-----------------------	----