

令和 4 年 4 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03620

研究課題名(和文) 特定の病原体に対する易感染性に着眼した原発性免疫不全症の病因病態解明

研究課題名(英文) Characterization of etiology of primary immunodeficiency by focusing on host susceptibility to specific pathogens

研究代表者

岡田 賢 (OKADA, SATOSHI)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：80457241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：原発性免疫不全症患者における責任遺伝子の同定と、それに基づく病態解明に取り組んだ。代表的成果として、優性阻害効果によるRELA異常症を発見した。他にも、抗NMDAR脳炎を発症したIRAK4欠損症の同定、本邦初のCARD9欠損症の発見などにも成功した。STAT1異常症の病因病態解明にも幅広く取り組み、本邦初の常染色体潜性STAT1完全欠損症の同定、常染色体顕性STAT1異常症の疫学解明、STAT1機能獲得型変異の分子病態の解明などを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RELA異常症は半量不全で発症することが知られていたが、本研究での優性阻害効果により発症するRELA異常症の同定は、本症の疾患概念を変える発見であり、その学術的意義は極めて高い。抗NMDAR脳炎の乳児例におけるIRAK4欠損症の同定も、傍腫瘍症候群という側面が強かった抗NMDAR脳炎の病態を考える上で、非常に重要な知見となる。STAT1異常症の病態解明は、代表者が長年取り組んできた研究課題であり、診断確定により造血幹細胞移植による救命が得られた症例の存在など、社会的意義も高いと言える。

研究成果の概要(英文)：We worked to identify the responsible genes in patients with primary immunodeficiency and to elucidate the molecular pathogenesis of the disease based on the identification of the responsible genes. As a representative result, we discovered RELA deficiency due to dominant negative effect. We have also worked extensively to elucidate the pathogenesis of STAT1 abnormalities, including the identification of the first autosomal recessive STAT1 complete deficiency in Japan, the elucidation of the epidemiology of autosomal dominant STAT1 partial deficiency, and the elucidation of the pathogenesis of STAT1 gain-of-function.

研究分野：原発性免疫不全症

キーワード：原発性免疫不全症 メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 慢性皮膚粘膜カンジダ症 STAT1

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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、宿主免疫の遺伝的な異常により様々な病原体に対して易感染性を示す。これまでに、主にエクソン領域に対する原因遺伝子の検索 (直接シーケンスや全エクソーム解析) によって、400 を超える責任遺伝子が同定され、それに基づいて病態解明が行われてきた。その結果、遺伝子診断は PID 患者の診断確定のみならず、治療法の選択においても重要な役割を担うようになった。

本研究は PID を主たる対象疾患にしているが、なかでも抗酸菌に選択的に易感染性を示すメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) と、カンジダに選択的に易感染性を示す慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) に着目して研究を展開した。MSMD 患者では IFN- γ /IL-12 シグナル伝達に関連する遺伝子群の、CMCD 患者では IL-17 シグナル伝達に関連する遺伝子群の異常が同定される。他方で、これらの患者の約半数は既知の責任遺伝子に異常を持たず、発症分子基盤が不明であることから、抗酸菌やカンジダに対するヒトの生体防御機構には未だ謎の部分が多いと言える。代表者は、MSMD と CMCD を合併する稀な PID 患者を解析し、ヘルパー T 細胞に属する Th17 細胞のマスター転写因子 (RORC) 欠損症を同定した経緯がある (Okada S, et al. *Science.*, 2015)。この発見を契機に、抗酸菌とカンジダの双方の排除に重要な生体防御機構が明らかとなりつつある。

2. 研究の目的

PID 患者、特に未診断の MSMD、CMCD 患者、および両疾患の合併患者において責任遺伝子を同定し、それに基づく病態解明を行う。並行して、STAT1 機能獲得型 (GOF) 変異による CMCD の病態解明も行う。STAT1-GOF 変異は、CMCD 患者の約半数を占め、本邦でも 30 例を超える患者が同定されている。これらの疾患群の解析を介して、ヒトが本来有する抗酸菌やカンジダに対する未知の生体防御機構を明らかにすることを、長期的な目標とする。

3. 研究の方法

未診断の PID 患者、特に MSMD、CMCD 患者、および両疾患の合併患者に対して全エクソーム解析、RNA シーケンスを併用した網羅的解析を行い、責任遺伝子を同定する。同定した遺伝子変異は、詳細な機能解析を行い、その病的意義を明らかとする。

STAT1 は IFN- γ 、IFN- β などのシグナル伝達を担う分子である。STAT1 の異常は、多彩な PID の原因になることが知られている。実際、常染色体潜性 (劣性: AR) STAT1 完全欠損症はウイルスとマイコバクテリアによる重症感染症を示す PID を、常染色体顕性 (優性: AD) STAT1 異常症はマイコバクテリアなどの細胞内寄生菌に選択的に易感染性を示す PID を、STAT1-GOF 変異は慢性皮膚粘膜カンジダ感染を主要病態とした PID を引き起こす。一連の PID は、STAT1 の機能の欠損、低下、ないしは亢進に伴い発症する。そのため STAT1 の機能の適切な維持が、宿主の免疫機構の保持に必須と言える。本研究では、STAT1 機能異常に伴う PID の病態解明にも取り組む。なかでも STAT1-GOF 変異による PID の病態解析では、変異により STAT1 の機能が過剰となる機序の解明を目指す。これまでに 100 を超える STAT1-GOF 変異が同定されているが、それらの網羅的な機能解析を介して『アミノ酸置換による機能変化を網羅した STAT1 変異ライブラリー』を製作する。

STAT1 の機能制御には、そのリン酸化 (Tyr701 のリン酸化) が重要な役割を示す。STAT1 のリン酸化は、そのリン酸化酵素と脱リン酸化酵素とのバランスにより規定される。STAT1-GOF 変異では、STAT1 のリン酸化が亢進していることが示されており、リン酸化酵素、ないしは脱リン酸化酵素による STAT1 リン酸化の制御が障害されているという作業仮説を立案し、研究に取り組む。

4. 研究成果

1) 責任遺伝子同定による PID の病因病態解明

a. 優性阻害効果による RELA 異常症の発見

NF- κ B のシグナル伝達を介する分子 (RELA) に異常を持つ日本人患者を 5 例同定することに成功した。RELA 異常症は世界で 10 症例の報告例があり、RELA の半量不全により発症することが知られている。一方で本邦の 5 症例は、既報告と比較して重症であったことから、従来の RELA 半量不全と異なる病態が考えられた。詳細な機能解析により、患者末梢血において変異 RELA のたんぱく発現が保持されていること、変異 RELA が NF- κ B 誘導能を持たないこと、RELA は二量体を形成するが、変異 RELA は野生型 RELA に結合し、その NF- κ B 誘導能に対して阻害効果 (優性阻害効果) を示すことを発見した。一連の研究成果から、重篤な症状を示し、従来の RELA 異常症とは異なる機序で発症する『優性阻害効果による RELA 異常症』の疾患概念を確立した (論文投稿中)。

b. AR CARD9 異常症の発見

黒色真菌による侵襲性感染症を示した PID 患者において、CARD9 遺伝子の複合ヘテロ変異を同定した。AR CARD9 異常症は稀少疾患で、本邦初の症例であった。患者末梢血は、黒色真菌刺激に加えてカンジダ刺激に対する反応性も障害されており、一連の所見は既報告の AR CARD9 異常症と一致した。同変異は無症状の同胞にも同定され、無症状保因者の存在が判明するとともに、これらの保因者が将来的に重症真菌感染症を呈する可能性も明らかとなった (Imanaka Y, et al. *J Clin Immunol*. 2021 Jul;41(5):975-986. doi: 10.1007/s10875-021-00988-7)。

2) MSMD における多発性骨髄炎の発症機序の解明

MSMD 患者は多発性骨髄炎を好発するが、その発症機序は明らかではない。我々は、IL-12 シグナル障害による MSMD と比較して、IFN- γ シグナル障害による MSMD は多発性骨髄炎を高頻度に発症することを発見した。そのため、IFN- γ シグナル障害が多発性骨髄炎の『鍵』となると考えて研究を展開した。MSMD 患者の多発性骨髄炎の病巣部の病理所見で、破骨細胞が増加していることを見いだした。IFN- γ は破骨細胞の分化を抑制することが知られていたことから、患者骨髄細胞を用いた破骨細胞の分化誘導実験を行い、その分化に対する IFN- γ の抑制効果を検討した。その結果、IFN- γ に対する反応性の障害に基づき、破骨細胞の分化抑制が二次的に障害されていることが判明した。これらの所見から、IFN- γ シグナル伝達障害が多発性骨髄炎の発症分子基盤になることが明らかとなった (Tsumura M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018)。

3) STAT1 異常症の病因病態解明

全エクソーム解析 (WES) で診断に至らなかった PID 患者に対してオミックス解析を実施し、AR STAT1 完全欠損症の本邦初症例を同定した。患者は、STAT1 のイントロン領域に変異を持ち、その変異がスプライシングに影響を及ぼすことが判明した。患者では、STAT1 たんぱく発現が完全に欠損しており、IFN- γ 、IFN- α に対する反応性が完全に欠損していることを証明し、論文報告した (Sakata S, et al. *Int Immunol*. 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043)。この症例は、AR STAT1 完全欠損症の診断のもとに緊急で造血幹細胞移植を行い、救命することができた。本症では、造血幹細胞移植の成功率が高くないことが知られており、貴重な症例として論文報告した (Karakawa S, et al. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):684-687. doi: 10.1007/s10875-020-00948-7)。

並行して、国際共同研究として AD STAT1 異常症の疫学調査を行った。主治医に対するアンケート形式で 32 例の AD STAT1 異常症を調査し、その自然歴、症状、治療の実態を明らかにすることができた (Le Voyer T, Okada S, et al. *J Immunol*. 2021 Jul 1;207(1):133-152. doi: 10.4049/jimmunol.2001451)。

4) STAT1-GOF 変異の病因病態解明

STAT1-GOF 変異のなかでも好発変異である『R274Q 変異』をノックインした疾患モデルマウスを作製した。同マウスの解析で、STAT1 リン酸化の亢進に加えて、STAT1 タンパクの発現が増加していることを見いだした。さらに、ヒトと同様に同マウスでは IL-17 産生細胞が減少していることが確かめられ、疾患モデルマウスとしての妥当性が示された。一連の研究成果は *International Immunology* 誌に報告した (Tamura M, et al. *Int Immunol*. 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079)。

並行して、自施設が把握している STAT1 変異に加えて、海外施設が把握している STAT1 変異を包括して解析する国際共同研究に取り組んでいる (190 症例 140 家系を解析中)。現時点で、個々の STAT1 変異の機能解析はほぼ終了している。現在、GOF 変異により STAT1 のリン酸化が過剰になる分子基盤の解明に向けた研究に着手しており、卓越した研究成果が得られている (論文執筆中)。

5) 抗 NMDAR 脳炎を発症した IRAK4 欠損症患者の同定

抗 NMDAR 脳炎は、不安、抑うつ、幻覚妄想などの精神症状を示す脳炎で、発症に自己免疫が関与する。重症例では、痙攣、中枢性低換気、遷延性意識障害などが起こる。若年女性の卵巣奇形腫に伴うことが多く、乳児期の発症は極めて稀である。乳児期に抗 NMDAR 脳炎を発症した症例に対して WES を行い、IRAK4 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定することに成功した。患者では、リポ多糖体 (LPS) に対する反応性が著しく障害されており、これは既報告の IRAK4 欠損症患者と一致した所見であった。患者で同定された変異 (p.Y10Cfs*9, p.R12P) は機能喪失型変異であることが、NF- κ B レポーターアッセイで証明され、IRAK4 欠損症と診断確定した。本研究により、早期発症の抗 NMDAR 脳炎の一部が先天性の免疫異常に基づいて発症している可能性を示すことができた (Nishimura S, et al. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):125-135. doi: 10.1007/s10875-020-00885-5)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計71件（うち査読付論文 40件 / うち国際共著 17件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Noma Kosuke, Mizoguchi Yoko, Tsumura Miyuki, Okada Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state-of-the-art	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Microbiology and Infection	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.cmi.2022.03.004	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 Tomomasa Dan, Tanita Kay, Higashi Seishi, Tasaka Yuri, Shimamura Takashi, Sakurai Urara, Matsubara Tomoyo, Okada Satoshi, Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	4. 巻 235
2. 論文標題 Early diagnosis of partial interferon- receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Gu?rin osteomyelitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108933 ~ 108933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2022.108933	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 Egg David, Rump Ina Caroline, Mitsuiki Noriko, Rojas-Restrepo Jessica, Maccari Maria-Elena, Schwab Charlotte, Gabrysch Annemarie, Warnatz Klaus, Goldacker Sigune, Patino Virginia, Wolff Daniel, Okada Satoshi, et al.	4. 巻 149
2. 論文標題 Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 736 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.04.039	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 該当する
1. 著者名 Tsumura Miyuki, Miki Mizuka, Mizoguchi Yoko, Hirata Osamu, Nishimura Shiho, Tamaura Moe, Kagawa Reiko, Hayakawa Seiichi, Kobayashi Masao, Okada Satoshi	4. 巻 149
2. 論文標題 Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 252 ~ 261.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.05.018	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 Sevim Bayrak Cigdem, Stein David, Jain Aayushee, Chaudhary Kumardeep, Nadkarni Girish N., Van Vleck Tielman T., Puel Anne, Boisson-Dupuis Stephanie, Okada Satoshi, Stenson Peter D., Cooper David N., Schlessinger Avner, Itan Yuval	4. 巻 108
2. 論文標題 Identification of discriminative gene-level and protein-level features associated with pathogenic gain-of-function and loss-of-function variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 2301 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2021.10.007	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 Martinot Martin, Korganow Anne Sophie, Wald Mathieu, Second Julie, Birckel Elodie, Mahe Antoine, Souply Laurent, Mohseni-Zadeh Mahsa, Droy Laure, Tarabeux Julien, Okada Satoshi, Migaud Melanie, Puel Anne, Guffroy Aurelien	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: A New Gain-of-Function Mutation of STAT1 Identified in a Patient With Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Rosacea-Like Demodicosis: An Emerging Association	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 760019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.760019	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 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Hamazaki Jun, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Mizushima Tsunehiro, Hamada Satoru, Hamada Kazuya, Kawamoto Norio, Kadowaki Saori, Honda Yoshitaka, Izawa Kazushi, Nishikomori Ryuta, Tsumura Miyuki, Yamashita Yusuke, ..., Okada Satoshi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	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 Tomioka Keita, Miyamoto Tatsuo, Akutsu Silvia Natsuko, Yanagihara Hiromi, Fujita Kazumasa, Royba Ekaterina, Tauchi Hiroshi, Yamamoto Takashi, Koh Iemasa, Hirata Eiji, Kudo Yoshiki, Kobayashi Masao, Okada Satoshi, Matsuura Shinya	4. 巻 11
2. 論文標題 NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98673-7	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 Keller Baerbel, Strohmeier Valentina, Harder Ina, Unger Susanne, Payne Kathryn J., Andrieux Geoffroy, Boerries Melanie, Felixberger Peter Tobias, Landry Jonathan J. M., Nieters Alexandra, Rensing-Ehl Anne, Salzer Ulrich, Frede Natalie, Usadel Susanne, Elling Roland, Speckmann Carsten, ..., Okada Satoshi, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 The expansion of human T-bet high CD21 low B cells is T cell dependent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eabh0891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abh0891	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 Mizoguchi Yoko, Okada Satoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Inborn errors of STAT1 immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Immunology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coi.2021.02.009	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 Melinda Erdos, Miyuki Tsumura, Judit Kallai, Arpad Lanyi, Zoltan Nyul, Gyorgy Balazs, Satoshi Okada, Laszlo Marodi	4. 巻 205
2. 論文標題 Novel STAT-3 gain-of-function variant with hypogammaglobulinemia and recurrent infection phenotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Immunology	6. 最初と最後の頁 354 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13625	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 Paul Bastard, Adrian Gervais, Tom Le Voyer, Jeremie Rosain, Quentin Philippot, Jeremy Manry, Eleftherios Michailidis, Hans-Heinrich Hoffmann, Shohei Eto, Marina Garcia-Prat, Lucy Bizien, Alba Parra-Martinez, Rui Yang, Liis Haljasmagi, Melanie Migaud, ..., Satoshi Okada, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 eabl4340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abl4340	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 Yamashita Motoi, Kuehn Hye Sun, Okuyama Kazuki, Okada Satoshi, Inoue Yuzaburo, Mitsuiki Noriko, Imai Kohsuke, Takagi Masatoshi, Kanegane Hirokazu, Takeuchi Masahiro, Shimojo Naoki, Tsumura Miyuki, Padhi Aditya K., Zhang Kam Y. J., Boisson Bertrand, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 893 ~ 903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-021-00951-z	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 Le Voyer Tom, Sakata Sonoko, Tsumura Miyuki, Khan Taushif, Esteve-Sole Ana, Al-Saud Bandar K., Gungor Hatice Eke, Taur Prasad, Jeanne-Julien Valentine, Christiansen Mette, Kohler Lisa-Maria, ElGhazali Gehad Eltayeb, Rosain Jeremie, Nishimura Shiho, Sakura Fumiaki, ..., Okada Satoshi, Bustamante Jacinta	4. 巻 207
2. 論文標題 Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 133 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2001451	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 Sakata Sonoko, Tsumura Miyuki, Matsubayashi Tadashi, Karakawa Shuhei, Kimura Shunsuke, Tamaura Moe, Okano Tsubasa, Naruto Takuya, Mizoguchi Yoko, Kagawa Reiko, Nishimura Shiho, Imai Kohsuke, Le Voyer Tom, Casanova Jean-Laurent, Bustamante Jacinta, Morio Tomohiro, Ohara Osamu, Kobayashi Masao, Okada Satoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 663 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa043	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 Nishimura Shiho, Kobayashi Yoshiyuki, Ohnishi Hidenori, Moriya Kunihiro, Tsumura Miyuki, Sakata Sonoko, Mizoguchi Yoko, Takada Hidetoshi, Kato Zenichiro, Sancho-Shimizu Vanessa, Picard Capucine, Irani Sarosh R., Ohara Osamu, Casanova Jean-Laurent, Puel Anne, Ishikawa Nobutsune, Okada Satoshi, Kobayashi Masao	4. 巻 41
2. 論文標題 IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00885-5	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 Okada Satoshi, Asano Takaki, Moriya Kunihiko, Boisson-Dupuis Stephanie, Kobayashi Masao, Casanova Jean-Laurent, Puel Anne	4. 巻 40
2. 論文標題 Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1065 ~ 1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00847-x	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 Imanaka Yusuke, Taniguchi Maki, Doi Takehiko, Tsumura Miyuki, Nagaoka Rie, Shimomura Maiko, Asano Takaki, Kagawa Reiko, Mizoguchi Yoko, Karakawa Shuhei, Arihiro Koji, Imai Kohsuke, Morio Tomohiro, Casanova Jean-Laurent, Puel Anne, Ohara Osamu, Kamei Katsuhiko, Kobayashi Masao, Okada Satoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Inherited CARD9 Deficiency in a Child with Invasive Disease Due to Exophiala dermatitidis and Two Older but Asymptomatic Siblings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 975-986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-021-00988-7	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 該当する

1. 著者名 Karakawa Shuhei, Shimomura Maiko, Sakata Sonoko, Matsubayashi Tadashi, Okada Satoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autosomal Recessive STAT1 Complete Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 684 ~ 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00948-7	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 Matsuda Tomoko, Kambe Naotomo, Ueki Yoko, Kanazawa Nobuo, Izawa Kazushi, Honda Yoshitaka, Kawakami Atsushi, Takei Syuji, Tonomura Kyoko, Inoue Masami, Kobayashi Hiroko, Okafuji Ikuo, Sakurai Yoshihiko, Kato Naoki, Maruyama Yuta, Inoue Yuzaburo, Otsubo Yoshikazu, Makino Teruhiko, Okada Satoshi, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1492 ~ 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-217320	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 Beck David B., Basar Mohammed A., Asmar Anthony J., Thompson Joyce J., Oda Hirotsugu, Uehara Daniela T., Saida Ken, Pajusalu Sander, Talvik Inga, D'Souza Precilla, Bodurtha Joann, Mu Weiyi, Baranano Kristin W., Miyake Noriko, Wang Raymond, Kempers Marlies, Tamada Tomoko, Nishimura Yutaka, Okada Satoshi, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Linkage-specific deubiquitylation by OTUD5 defines an embryonic pathway intolerant to genomic variation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabe2116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abe2116	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 Yeh Tzu-Wen, Okano Tsubasa, Naruto Takuya, Yamashita Motoi, Okamura Miko, Tanita Kay, Du Likun, Pan-Hammarstrom Qiang, Mitsuiki Noriko, Okada Satoshi, Kanegane Hirokazu, Imai Kohsuke, Morio Tomohiro	4. 巻 146
2. 論文標題 APRIL-dependent lifelong plasmacyte maintenance and immunoglobulin production in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1109 ~ 1120.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.03.025	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 Okano Tsubasa, Imai Kohsuke, Naruto Takuya, Okada Satoshi, Yamashita Motoi, Yeh Tzu-wen, Ono Shintaro, Tanaka Keisuke, Okamoto Keisuke, Tanita Kay, Matsumoto Kazuaki, Toyofuku Etsushi, Kumaki-Matsumoto Eri, Okamura Miko, Ueno Hiroo, Ogawa Seishi, Ohara Osamu, Takagi Masatoshi, Kanegane Hirokazu, Morio Tomohiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Whole-Exome Sequencing-Based Approach for Germline Mutations in Patients with Inborn Errors of Immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 729 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00798-3	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 Tanita Kay, Sakura Fumiaki, Nambu Ryusuke, Tsumura Miyuki, Imanaka Yusuke, Ohnishi Hidenori, Kato Zenichiro, Pan Jie, Hoshino Akihiro, Suzuki Koji, Yasutomi Motoko, Umetsu Shuichiro, Okada Chizuru, Takagi Masatoshi, Imai Kohsuke, Ohara Osamu, Muise Alexo M., Okada Satoshi, Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical and Immunological Heterogeneity in Japanese Patients with Gain-of-Function Variants in STAT3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 780-790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-021-00975-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 該当する

1. 著者名 Goda S., Hayakawa S., Karakawa S., Okada S., Kawaguchi H., Kobayashi M.	4. 巻 204
2. 論文標題 Possible involvement of regulatory T cell abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Immunology	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13559	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 Yasumura Junko, Shimizu Masaki, Toma Tomoko, Yashiro Masato, Yachie Akihiro, Okada Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical Significance of Serum Soluble TNF Receptor I/II Ratio for the Differential Diagnosis of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome From Other Autoinflammatory Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 576152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.576152	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 Qin Tao, Jia Yanjun, Liu Yuhang, Dai Rongxin, Zhou Lina, Okada Satoshi, Tsumura Miyuki, Ohnishi Hidenori, Kato Zenichiro, Kanegane Hirokazu, Sun Xiulian, Zhao Xiaodong	4. 巻 11
2. 論文標題 A Novel Homozygous Mutation Destabilizes IKK and Leads to Human Combined Immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 517544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.517544	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 玉浦 萌, 岡田 賢	4. 巻 75
2. 論文標題 先天性免疫異常	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 63~76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 芦原康介, 松村梨紗, 望月慎史, 森下祐介, 野間康輔, 川口浩史, 小林正夫, 岡田 賢	4. 巻 58
2. 論文標題 維持療法中にヒトパルボウイルスB19 感染による急激な貧血を伴う血球減少を呈した混合形質性急性白血病の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 442 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 郷田 聡, 川口浩史, 岡田 賢	4. 巻 53
2. 論文標題 好中球減少症 (自己免疫性好中球減少症、重症先天性好中球減少症)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 土居 岳彦, 野間 康輔, 岡田 賢	4. 巻 1
2. 論文標題 自己炎症性疾患関連血管炎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内分泌学 改訂第3版	6. 最初と最後の頁 3 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nemoto Kazuki, Kawanami Toshinori, Hoshina Takayuki, Ishimura Masataka, Yamasaki Kei, Okada Satoshi, Kanegane Hirokazu, Yatera Kazuhiro, Kusahara Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired B-Cell Differentiation in a Patient With STAT1 Gain-of-Function Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 557521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.557521	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 Nakamura-Utsunomiya Akari, Tsumura Miyuki, Okada Satoshi, Kawaguchi Hiroshi, Kobayashi Masao	4. 巻 15
2. 論文標題 Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0230665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0230665	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 Acker Karen P., Borlack Rachel, Iuga Alina, Remotti Helen E., Soderquist Craig R., Okada Satoshi, Tsumura Miyuki, Casanova Jean-Laurent, Picoraro Joseph, Puel Anne, Kinberg Sivan, Demirdag Yesim	4. 巻 71
2. 論文標題 Ruxolitinib Response in an Infant With Very-early-onset Inflammatory Bowel Disease and Gain-of-function STAT1 Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition	6. 最初と最後の頁 e132 ~ e133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPG.0000000000002854	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 Matsumura Risa, Mochizuki Shinji, Maruyama Natsuki, Morishita Yusuke, Kawaguchi Hiroshi, Okada Satoshi, Tsumura Miyuki, Kaji Shunsaku, Shimizu Junya, Shimada Akira, Kobayashi Masao	4. 巻 113
2. 論文標題 Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 302 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03004-7	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 Shimomura Maiko, Doi Takehiko, Nishimura Shiho, Imanaka Yusuke, Karakawa Shuhei, Okada Satoshi, Kawaguchi Hiroshi, Kobayashi Masao	4. 巻 12
2. 論文標題 Successful Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Immunosuppressive Conditioning Regimen for a Patient with Red Blood Cell Transfusion-Dependent Pyruvate Kinase Deficiency Anemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematology Reports	6. 最初と最後の頁 8305 ~ 8305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4081/hr.2020.8305	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 Uehara Tomoko, Morino Saeko, Oishi Kazunori, Nakamura Yukitsugu, Togashi Noriko, Imaizumi Masue, Nishimura Shiho, Okada Satoshi, Yara Asao, Fukushima Hiroko, Imagawa Kazuo, Takada Hidetoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Pneumococcal Serotype-specific Opsonophagocytic Activity in Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4-deficient Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Infectious Disease Journal	6. 最初と最後の頁 460 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/INF.0000000000003060	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 今中 雄介, 岡田 賢	4. 巻 273
2. 論文標題 ゲノム編集と治療 ゲノム編集技術を活用した重症先天性好中球減少症の治療開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 835-840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 江口 勇太, 土居 岳彦, 野間 康輔, 浅野 孝基, 岡田 賢, 小林 正夫	4. 巻 123
2. 論文標題 T+/low B+NK+の表現型を呈した非典型的X連鎖性重症複合免疫不全症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1009-1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 土居 岳彦, 岡田 賢	4. 巻 61
2. 論文標題 リンパ増殖性疾患と原発性免疫不全	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1365-1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 野間康輔, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 急性壊死性脳症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 366-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 藤川 皓基, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 Acute liver failure due to NBAS deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 363-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 齋藤 聡志, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 IL-17RC欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 354-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 坂田 園子, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 DBR1欠損	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 351-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 佐倉 文祥, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 IRF3欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 348-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 今中 雄介, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 RNA polymerase III欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 345-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 江藤 昌平, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 CD16欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 339-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 郷田 聡, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 IFNAR2欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 335-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 郷田 聡, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 IFNAR1欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 331-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 加藤 豊, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 IRF9欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 328-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 溝口 洋子, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 CIB1欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 325-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 西村 志帆, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 JAK1欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 322-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 ROR T欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 319-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 早川 誠一, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 P1104A TYK2 homozygosity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 316-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 富岡 啓太, 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 SPPL2a欠損症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 313-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 内因性あるいは自然免疫の異常 概論およびトピックス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 303-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岡田 賢	4. 巻 8
2. 論文標題 研究の進歩 責任遺伝子探索	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 8巻増刊7 原発性免疫不全症候群	6. 最初と最後の頁 21-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Moriya Kunihiko, Suzuki Tasuku, Uchida Nao, Nakano Tomohiro, Katayama Saori, Irie Masahiro, Rikiishi Takeshi, Niizuma Hidetaka, Okada Satoshi, Imai Kohsuke, Sasahara Yoji, Kure Shigeo	4. 巻 112
2. 論文標題 Ruxolitinib treatment of a patient with steroid-dependent severe autoimmunity due to STAT1 gain-of-function mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 258-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02860-7	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 Nakamura-Utsunomiya Akari, Nakamae Toshio, Kagawa Reiko, Karakawa Shuhei, Sakata Sonoko, Sakura Fumiaki, Tani Chihiro, Matsubara Yoshiko, Ishino Takashi, Tajima Go, Okada Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 989 ~ 989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030989	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 Moe, Satoh-Takayama Naoko, Tsumura Miyuki, Sasaki Takaharu, Goda Satoshi, Kageyama Tomoko, Hayakawa Seiichi, Kimura Shunsuke, Asano Takaki, Nakayama Manabu, Koseki Haruhiko, Ohara Osamu, Okada Satoshi, Ohno Hiroshi, Kobayashi Masao	4. 巻 32
2. 論文標題 Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 259-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz079	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 MAESHIMA KEISUKE, OKADA SATOSHI, SHIBATA HIROTAKE	4. 巻 46
2. 論文標題 Dr. Maeshima, et al, reply	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 655 ~ 656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.181455	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 Niihori Tetsuya, Nagai Koki, Fujita Atsushi, Ohashi Hirofumi, Okamoto Nobuhiko, Okada Satoshi, Harada Atsuko, Kihara Hirota, Arbogast Thomas, Funayama Ryo, Shirota Matsuyuki, Nakayama Keiko, Abe Taiki, Inoue Shin-ichi, Tsai I-Chun, Matsumoto Naomichi, Davis Erica E., Katsanis Nicholas, Aoki Yoko	4. 巻 104
2. 論文標題 Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.04.014	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 Henrickson Sarah E., Dolan Joseph G., Forbes Lisa R., Vargas-Hernandez Alexander, Nishimura Shiho, Okada Satoshi, Kersun Leslie S., Brodeur Garrett M., Heimall Jennifer R.	4. 巻 7
2. 論文標題 Gain-of-Function STAT1 Mutation With Familial Lymphadenopathy and Hodgkin Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2019.00160	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 Kumaki Eri, Tanaka Keisuke, Imai Kohsuke, Aoki-Nogami Yuki, Ishiguro Akira, Okada Satoshi, Kanegane Hirokazu, Ishikawa Fumihiko, Morio Tomohiro	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 International Journal of Hematology	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 浅野 孝基、岡田 賢	4. 巻 56
2. 論文標題 メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD; Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会雑誌	6. 最初と最後の頁 379 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspoh.56.379	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 岡田 賢	4. 巻 83
2. 論文標題 非結核性抗酸菌ならびに真菌に易感染性を示す免疫不全症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 335 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山崎 文之, 木下 康之, 碓井 智, 岡田 賢, 高野 元気, 米澤 潮, 田口 慧, 宮河 真一郎, 富永 篤, 杉山 一彦, 栗栖 薫	4. 巻 95
2. 論文標題 小児、AYA世代の悪性脳腫瘍サバイバーにおける内分泌学的問題点 GH補充療法を中心に	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 36 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 古森 遼太, 土居 岳彦, 野間 康輔, 岡田 賢, 小林 正夫	4. 巻 123
2. 論文標題 発熱、貧血、歩行障害を主訴に小児壊血病を発症した自閉スペクトラム症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1283 ~ 1289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 玉浦 萌, 岡田 賢	4. 巻 51
2. 論文標題 真菌感染症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1147 ~ 1150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 宇都宮 朱里, 檜山 武史, 岡田 賢, 小林 正夫	4. 巻 95
2. 論文標題 成人例も含む国内本態性高Na血症12例での脳弓下器官への特異的抗体解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 34 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 浅野 孝基, 岡田 賢	4. 巻 63
2. 論文標題 増刊号 検査項目と異常値からみた-緊急・重要疾患レッドページ 10章 膠原病・免疫疾患 免疫不全症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 536 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1542201999	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 原発性免疫不全症とウイルス感染 ~新型コロナウイルスと宿主免疫~
3. 学会等名 第5回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 宿主免疫の異常と内分泌障害
3. 学会等名 第31回 臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 内分泌障害を合併する原発性免疫不全症
3. 学会等名 第54回 日本小児内分泌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症の重症化と宿主因子
3. 学会等名 第53回 日本小児感染症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 中枢神経症状を呈する原発性免疫不全症
3. 学会等名 第4回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 原発性免疫不全症とウイルス感染症
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 リンパ増殖性疾患と原発性免疫不全
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染と宿主免疫
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 免疫疾患の遺伝的背景
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 成人期における原発性免疫不全症
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 反復する風邪，重症インフルエンザ感染症・・・：免疫不全症ではないですか？
3. 学会等名 日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 賢
2. 発表標題 ELANE変異アレル破壊による遺伝子治療の検討
3. 学会等名 日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田 賢，坂田園子，香川礼子，宇都宮朱里，兵頭麻希，神野和彦，小林正夫
2. 発表標題 当院で経験した完全型アンドロゲン受容体異常症の5例
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Okada
2. 発表標題 Primary immunodeficiency caused by gain-of-function mutations in STAT1
3. 学会等名 Infectious Diseases Society of Taiwan (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【研究成果】患者の病態解明に有用なSTAT1-GOF変異導入マウスを新規に樹立（2020年2月5日） https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/56121</p> <p>【研究成果】イントロン領域の複合ヘテロ接合性変異による「常染色体劣性STAT1完全欠損症」を、世界で初めて発見（2020年7月10日） https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/58974</p> <p>【研究成果】乳児期に抗NMDAR脳炎を発症したIRAK4欠損症を発見（2020年10月21日） https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/60699</p> <p>【研究成果】MSMD患者における多発性骨髄炎の発症メカニズムを解明～破骨細胞の過剰な活性化を介して多発性骨髄炎が発生する可能性を発見～（2021年6月25日） https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/65371</p> <p>【研究成果】COVID-19による死亡者の約20%、70歳以上の未感染者の約4%がI型インターフェロンに対する中和抗体を保有する～COVID-19重症化の病態解明に貢献～（2021年8月19日） https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/66202</p>
--

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
研究分担者	小原 収 (OHARA OSAMU) (20370926)	公益財団法人かずさDNA研究所・その他部局等・副所長 (82508)	
研究分担者	津村 弥来 (TSUMURA MIYUKI) (80646274)	広島大学・医系科学研究科(医)・研究員 (15401)	

	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	西村 志帆 (NISHIMURA SHIHO)		

6. 研究組織（つづき）

	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	玉浦 萌 (TAMAURA MOE) (60876762)		
研究協力者	坂田 園子 (SAKATA SONOKO) (50897907)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
	ロックフェラー大学	バイラー大学	ペンシルバニア大学	他3機関
米国				
フランス	INSERM	ネッケル小児病院		
英国	インペリアル大学			
中国	復旦大学	長庚大學		
オーストラリア	Garvan Institute			
ドイツ	University of Freiburg			