

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08158

研究課題名（和文）ユビキチン修飾異常による複合免疫不全症の病態解明

研究課題名（英文）Characterization of the mechanism of combined immunodeficiency due to ubiquitin modification abnormalities

研究代表者

津村 弥来（Tsumura, Miyuki）

広島大学・医系科学研究科（医）・研究員

研究者番号：80646274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：CYLDは、K63、M1結合型ポリユビキチン鎖を切断する脱ユビキチン化酵素であり、炎症性シグナル伝達経路を抑制する腫瘍抑制因子として知られている。ヒトにおいてCYLDのヘテロ変異は家族性円柱腫症の原因となる。我々は、複合免疫不全症患者においてCYLDの複合ヘテロ変異を同定した。患者は免疫不全症に加えて、毛包上皮腫、骨粗鬆症、低身長、精神遅滞など症候学的特徴を併発していた。一連の症状は、Cylid欠損マウスの表現型と類似しており、患者は常染色体劣性CYLD異常症の世界第1症例と考えられた。本研究では、患者の検体を用いた解析、及び過剰発現系を用いた解析により本症の病態解明を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NF- κ Bシグナル制御に関連する他のユビキチン制御分子群の異常による免疫不全症や自己炎症疾患が報告されており、修飾シグナル病という疾患概念も形成されている。一方、CYLDの複合ヘテロ変異による原発性免疫不全症は、論文や学会レベルで報告がない。本研究では、世界初となる常染色体劣性CYLD異常症を同定しその病態解析を行うことで、ヒトにおけるCYLDの機能と役割を理解し、ユビキチン修飾システム全体の理解にも寄与する成果を得た。新規疾患概念を提唱する発見であり、学術的意義は極めて高い。将来的には、未診断のCYLD異常症の診断やユビキチン創薬を含む治療法開発に繋がる可能性があり、広範な社会的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：CYLD is a deubiquitinating enzyme that cleaves K63- and M1-linked polyubiquitin chains and is known as a tumor suppressor that inhibits inflammatory signaling. In humans, heterozygous mutations in CYLD cause familial cylindromatosis. We identified compound heterozygous mutations in CYLD in a patient with combined immunodeficiency. In addition to immunodeficiency, the patient exhibited syndromic features such as follicular epithelioma, osteoporosis, short stature, and mental retardation. These symptoms were similar to the phenotype observed in Cylid-deficient mice, suggesting that the patient represents the world's first case of autosomal recessive CYLD abnormality. In this study, we aimed to elucidate the pathogenesis of this disease through analysis of patient specimens and overexpression systems.

研究分野：原発性免疫不全症

キーワード：複合免疫不全症 ユビキチン修飾 原発性免疫不全症

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CYLD (責任遺伝子 *CYLD*) は、Lys63, Met1 結合型ポリユビキチン鎖を除去する脱ユビキチン化酵素である。Cylid 欠損マウスを用いた過去の基礎研究から、Cylid は TRAF ファミリー、NEMO などに結合した Lys63, Met1 型ポリユビキチン鎖を切断することで NF- κ B のシグナル伝達を負に制御し、細胞増殖能、免疫能等を調節すると考えられている。一方で、CYLD はがん抑制遺伝子としても知られており、ヒトでは CYLD のヘテロ生殖細胞系変異は、多発性丘疹状毛包上皮腫など皮膚腫瘍の原因となる。特定の分子が先天的に欠損した患者の解析は、該当分子のヒトにおける機能を理解する上で重要な知見をもたらす。しかしながら、CYLD の複合ヘテロ変異を持つ患者は過去に報告されておらず、ヒトにおける CYLD の役割は十分に解明されていない。

これまでの研究で申請者らは、複合免疫不全症患者において CYLD の複合ヘテロ変異の同定に成功している。患者は複合免疫不全症に加えて、多発性丘疹状毛包上皮腫、骨粗鬆症、低身長、精神遅滞、慢性下痢など様々な臨床像を示していた。これら一連の症状の多くは、Cylid 欠損マウスの表現型と類似しており、患者は常染色体潜性 CYLD 異常症の世界第 1 症例と考えられた。

2. 研究の目的

CYLD の複合ヘテロ変異を持つ患者の解析を介して常染色体劣性 CYLD 異常症の疾患概念を確立し、『ヒトにおける CYLD の役割の解明』を目指す。患者細胞(末梢血単核球、SV-40 不死化線維芽細胞)で、CYLD の mRNA の発現は正常範囲内であったのに対し、タンパク発現は著明に低下することを明らかにしている。本研究では、患者で同定した CYLD 変異の詳細な機能解析、患者細胞を用いた機能解析、CYLD の複合ヘテロ変異を持つ第 2 症例の探索などを介して、常染色体劣性 CYLD 異常症の疾患概念を確立するとともに、ヒトにおける CYLD の役割の解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) CYLD 変異アリルの機能解析

同定した CYLD の複合ヘテロ変異は新規変異であるため各アリルの評価を行った。野生型ないしは変異型 CYLD の発現ベクターを HEK293T 細胞で一過性過剰発現させた後に、CYLD のタンパク発現を検討した。変異型 CYLD の質的評価のため、NF- κ B レポーターアッセイにより NF- κ B 活性化への影響を検討することでその機能障害を検証した。脱ユビキチン化能についても評価した。

(2) 患者細胞を用いた機能解析

NF- κ B シグナル伝達解析、ユビキチン化解析

SV-40 ウイルスで不死化した線維芽細胞を用いて、ユビキチン化状態を明らかにした。さらに、CYLD 機能障害が NF- κ B シグナル伝達に及ぼす影響を検討した。具体的には SV-40 不死化線維芽細胞を NF- κ B シグナル伝達を惹起する刺激物質 (TNF- α , LPS, IL-1) で刺激し、反応性に起こる I κ B の分解、RelA のリン酸化、IL-6 産生を検討した。

CYLD 変異が免疫系細胞に及ぼす影響の検討

患者末梢血を用いたリンパ球サブセット、リンパ芽球増殖能の検討、レプトア解析などを行い、CYLD 機能障害が免疫細胞へ及ぼす影響を明らかにした。さらに、CYLD 機能障害が NF- κ B シグナル伝達に及ぼす影響を、細胞種毎、誘導刺激毎に検討した。具体的には、I κ B の経時的リン酸化と分解、RelA のリン酸化、サイトカイン産生などを解析し、NF- κ B シグナル伝達における CYLD の役割を検討した。

骨粗鬆症発症の病態解析

Cylid 欠損マウスは、RANKL シグナルの過剰により破骨細胞の過形成が引き起こされ、骨粗鬆症に至る。患者においても骨粗鬆症を認めたことから、マウスと類似した機序で骨粗鬆症を呈していると考えた。そこで、患者骨髄由来の単核球から破骨細胞を分化誘導し、破骨細胞特異的のマーカである TRAP 染色による破骨細胞への形態変化の観察、破骨細胞のマスター転写因子である NFATc1 の発現状態の検討を qPCR、ウエスタンブロットで検証した。さらに破骨細胞による骨溶解を pit formation assay で検討し、機能的な評価も行った。

(3) CYLD の複合ヘテロ変異を持つ第 2 症例目の同定

疾患概念の確立のために、第 2 症例の同定を試みる。本邦において複合免疫不全を呈し、既知の責任遺伝子に異常を認めない患者に対して全エクソーム解析を行う。並行して、海外研究協力者である Jean-Laurent Casanova のラボと連携して、第 2 症例の同定を試みた。

4. 研究成果

(1) CYLD 変異アレルの機能解析

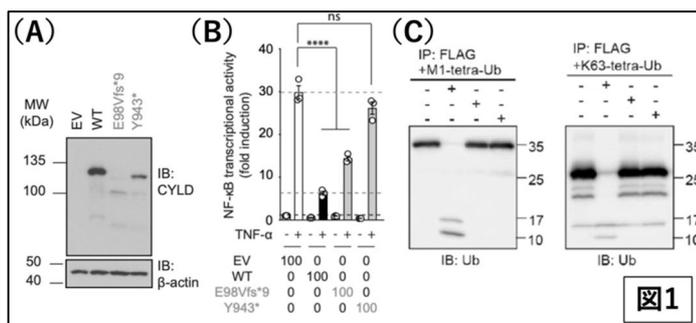
NF- B シグナル伝達解析、ユビキチン化解析

図 1(A); E98Vfs*9 及び Y943* の各アレルのタンパク発現を検証したところ、両アレルとも WT と比べて著減していた。Y943* は、C 末 14 アミノ酸の欠如が推測され、WT より低分子のバンドが検出された。一方で E98Vfs*9 では、re-initiation 産物と考えられる低分子量のタンパク質が検出された。これらの結果から、CYLD タンパク質の発現が著しく阻害されることが、機能的低形成につながることを示唆された。

図 1(B); TNF- 刺激による NF- B 転写活性への影響を検討したところ、転写活性を阻害する CYLD-WT と比較して、各変異アレルはいずれもその阻害効果を減弱させた。

図 1(C); 変異アレルはともに、合成 Lys(K)63-および Met(M)1-結合ポリユビキチン鎖基質を切断する脱ユビキチン化酵素活性を失っていた。

以上の結果より、E98Vfs*9 及び Y943* はいずれも、特異的な脱ユビキチン化活性を失うことにより、TNF- 誘導性の NF- B 活性化に対する阻害活性を減弱させることが明らかとなった。



(2) 患者細胞を用いた機能解析 (投稿前のため data 表示を控える)

NF- B シグナル伝達解析、ユビキチン化解析

患者の SV40 線維芽細胞における CYLD の機能を、M1 および K63 結合ユビキチン鎖の蓄積を測定することによって評価した。変異アレル毎の機能解析の結果からの推測とは異なり、複合ヘテロ変異を背景に持つ患者の線維芽細胞では、健常者の線維芽細胞と比較して、TNF- 刺激による K63 結合ユビキチン化は増強されたが、予想に反して M1 結合ユビキチン化は軽度な障害が認められた。

HOIL-1L, HOIP, SHERPIN からなる LUBAC ユビキチンリガーゼは、ユビキチンの N 末端 Met (M1) を介して直鎖状ポリユビキチン鎖を生成する唯一の酵素である。LUBAC 欠損症患者の線維芽細胞では、TNF- と IL-1 が誘導する NF- B の活性化が障害されていることが報告されている。そのため、線維芽細胞における NF- B シグナル伝達に対する CYLD 欠損の機能的影響を評価した。患者の線維芽細胞における M1 結合ユビキチン化の軽度障害と一致するように、フローサイトメトリー解析では、TNF- による NF- B 活性化は軽度に障害されていた。一方で、イムノプロット解析では、TNF, IL-1, LPS に反応した I B の分解と p65 のリン酸化は、患者と健常者との間で明らかな差は認められなかった。しかしながら、患者の線維芽細胞で TNF- 応答性の IL-6 分泌は障害されていた。今後、CYLD と LUBAC との関連性を明らかにしていきたい。

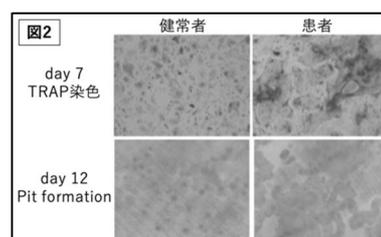
CYLD 変異が免疫系細胞に及ぼす影響の検討

CYLD 欠損患者では、リンパ球の減少が軽度であり、CD4/8 逆位、ナイーブ T 細胞の減少、CD4+ と CD8+ の両方のエフェクターメモリー T 細胞の増加、T 細胞の新生障害、胸腺低形成を伴う低い多様性などの T 細胞異常も認められた。T 細胞も減少しており、T 細胞新生障害の表現型と一致していた。これらの免疫表現型は、Cyl d-/- マウスの表現型と部分的に一致していた。

患者では T 細胞の機能不全を示唆されるにもかかわらず、ウイルスや真菌への感染エピソードが少ない。そこで、患者の末梢血由来 T 細胞を PMA/イオノマイシンまたは CD3/CD28 で刺激し、T 細胞シグナル伝達への影響を調べたところ、健常者と比較して NF- B (リン酸化 p65) の活性化を認めた。今後、T 細胞 (CD4 陽性、CD8 陽性) を PMA/イオノマイシンまたは CD3/CD28 で刺激し細胞増殖能について評価をするとともに、T 細胞の機能を評価するため IL2 mRNA 発現の評価についても同様の実験系で行い、患者で示す免疫症状の詳細を明らかにしていきたい。

骨粗鬆症発症の病態解析

破骨細胞へ分化誘導を行い、CYLD 両アレル欠損の破骨細胞形成に対する機能的意義を検討した。健常者と比較して、患者の破骨細胞は過形成をみとめ (図 3: TRAP 染色)、骨吸収能も亢進していた (図 3: Pit formation)。また患者の破骨細胞において、主要転写因子 NFATc1 の発現上昇を mRNA 及びタンパクレベルで認めた。これらの結果は、患者で呈する骨粗鬆症の病態を反映する結果と考えられる。



(3) CYLD の複合ヘテロ変異を持つ第2症例目の同定

本研究期間中、本邦の複合免疫不全患者および海外協力機関のビッグコホートにおいて新たな CYLD 複合ヘテロ変異は同定できなかった。新規の疾患概念の確立には、同一遺伝子に変異を持つ複数家系の同定が必要と考える。今後も症例を探索していきたいと考えている。複数家系の同定が困難な場合、SV-40 不死化線維芽細胞に対する *CYLD* 変異修復を行い、機能障害の回復を試みる。また患者変異をノックインした疾患モデルマウスによる検証も行う。多角的に解析し評価することで、常染色体潜性 CYLD 異常症という新規疾患概念を確立させたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, Okada S	4. 巻 2
2. 論文標題 A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgad104	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 R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 466~478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-022-01396-1	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 Eto S, Nukui Y, Tsumura M, Nakagama Y, Kashimada K, Mizoguchi Y, Utsumi T, Taniguchi M, Sakura F, Noma K, Yoshida Y, Ohshimo S, Nagashima S, Okamoto K, Endo A, Imai K, Kanegane H, Ohnishi H, Hirata S, Sugiyama E, Shime N, Ito M, Ohge H, Kido Y, Bastard P, Casanova JL, Ohara O, Tanaka J, Morio T, Okada S	4. 巻 42
2. 論文標題 Neutralizing Type I Interferon Autoantibodies in Japanese Patients with Severe COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1360~1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-022-01308-3	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 該当する

1. 著者名 Manry J, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, . . . , Tsumura M, et al	4. 巻 119
2. 論文標題 The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2200413119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200413119	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 Noma Kosuke, Mizoguchi Yoko, Tsumura Miyuki, Okada Satoshi	4. 巻 1198-743X
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 00143-4
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 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, 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, ..., Miyuki Tsumura, ..., Satoshi Okada, Anne Puel, Emmanuelle Jouanguy, Charles M. Rice, Pierre Tiberghien, Qian Zhang, Aurelie Cobat, Laurent Abel, Jean-Laurent Casanova	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 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, et.al.	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 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 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, 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 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 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 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 Nishimura Shiho, Kobayashi Yoshiyuki, Ohnishi Hidenori, Moriya Kunihiko, 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 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 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 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 該当する

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 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 2020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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 江藤 昌平、津村 弥来、永島 慎太郎、Paul Bastard、岡本 圭祐、鹿島田 健一、遠藤 明史、溝口 洋子、田中 純子、中釜 悠、城戸 康年、貫井 陽子、今井 耕輔、金兼 弘和、森尾 友宏、Casanova Jean-Laurent、岡田 賢
2. 発表標題 COVID-19重症化とI型インターフェロン中和抗体の保有状況との関連性の検討
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Noma, Miyuki Tsumura, Takaki Asano, Yoko Mizoguchi, Takayo Shoji, Satoshi Okada
2. 発表標題 Chronic mucocutaneous candidiasis disease due to a novel duplication mutation of IL17RC
3. 学会等名 20th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江藤昌平、津村弥来、永島慎太郎、Paul Bastard、岡本圭祐、鹿島田健一、遠藤明史、溝口洋子、田中純子、中釜 悠、城戸康年、貫井陽子、今井耕輔、金兼弘和、小原 収、森尾友宏、Jean-Laurent Casanova、岡田 賢
2. 発表標題 本邦におけるI型インターフェロンに対する自己抗体とCOVID-19重症化の関連性の検討
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野間 康輔、津村 弥来、浅野 孝基、溝口 洋子、荘司 貴代、岡田 賢
2. 発表標題 IL17RC新規重複変異による慢性粘膜皮膚カンジダ症
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芦原 康介、浅野 孝基、野間 康輔、津村 弥来、豊福 悦史、関根 朗雅、今井 耕輔、岡田 賢
2. 発表標題 本邦初の常染色体顕性IL6ST 異常症の2症例の同定と分子病態の解明
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津村弥来、三木瑞香、溝口洋子、早川誠一、岡田賢
2. 発表標題 メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における多発性骨髄炎の発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江藤 昌平、津村 弥来、永島 慎太郎、Paul Bastard、岡本 圭祐、鹿島田 健一、遠藤 明史、溝口 洋子、田中 純子、中釜 悠、城戸 康年、貫井 陽子、今井 耕輔、金兼 弘和、森尾 友宏、Jean-Laurent Casanova、岡田 賢
2. 発表標題 本邦におけるCOVID-19重症度別 型インターフェロン中和抗体保有状況の算出およびCOVID-19重症化スクリーニングの検討
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyuki Tsumura, Mizuka Miki, Yoko Mizoguchi, Reiko Kagawa, Seiichi Hayakawa, Satoshi Okada
2. 発表標題 Augmentation of osteoclast formation and its function in patients with MSMD due to impaired to IFN-
3. 学会等名 European Society for Immunodeficiencies2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森谷 邦彦、中野 智太、本田 吉孝、園田 素史、津村 弥来、内田 崇、石村 匡崇、井澤 和司、角田 文彦、虻川 大樹、八角 高裕、岡田 賢、大賀 正一、笹原 洋二、呉 繁夫
2. 発表標題 RelAの優性阻害変異により、自己炎症や自己免疫疾患をきたす
3. 学会等名 第125回 日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Imanakal, Maki Taniguchil, Takehiko Doi, Maiko Shimomura, Miyuki Tsumura, Shuheii Karakawa, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, Katsuhiko Kamei, Masao Kobayashi, Satoshi Okada
2. 発表標題 CARD9 deficiency in a patient with invasive infection due to Exophiala dermatitidis and the asymptomatic siblings
3. 学会等名 19th biennial meeting of The European Society for Immunodeficiencies
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maiko Shimomura, Takehiko Doi, Shouhei Yamaoka, Risa Matsumura, Miyuki Tsumura, Shuhei Karakawa, Shinji Mochizuki, Hiroshi Kawaguchi, Satoshi Okada
2. 発表標題 A case of RUNX1-associated platelet disorder treated with BMT before onset of myeloid malignancy
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2020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
研究 分 担 者	岡田 賢 (Okada Satoshi) (80457241)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401)	

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			
米国	Rockefeller University			
フランス	Necker Hospital for Sick Children			
オーストラリア	Garvan Institute of Medical Research			
メキシコ	National Institute of Pediatrics			