

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390270

研究課題名(和文) 単一遺伝子異常による免疫学的寛容破綻の分子機構に関する研究

研究課題名(英文) Research on molecular mechanisms of break in immunological tolerance in disorders caused by single-gene defect

研究代表者

森尾 友宏 (Morio, Tomohiro)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：30239628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)： 原発性免疫不全症(PID)を背景とした自己免疫疾患の病態を探るため、多パラメータFACSやB細胞・T細胞新生能を解析し、200名以上の分類不能免疫不全症を含むPIDにおいて、亜群分類を行い、データベースを構築した。高速遺伝子塩基配列決定法(NGS)を用いてB細胞、T細胞のレパートリーを解析する手法を確立し、10名においてその偏りについて検討を開始した。NGSを用いて40名以上の患者検体にて全エキソン解析を行い、5名で責任遺伝子を明らかにし、5名で1-6候補遺伝子を得た。

研究成果の概要(英文)： We set up a multiparameter flow cytometry for detailed immunophenotyping and KRECs/TRECs analysis for assessment of B and T cell neogenesis, respectively in order to delve into pathogenesis of autoimmunity developed in primary immunodeficiency (PID). We categorized the PID patients into several groups and also established a database for PID with autoimmunity. We developed an extensive method to analyze IgH and TCR repertoires using high-throughput next generation sequencing (NGS), and started measuring the repertoire in 10 patients. Through whole exome analysis (WEA) for more than 40 PID patients with autoimmunity, we identified a mutation in 5 patients. These include BTK, FANCA, LRBA, PIK3CD, and STAT1. Candidate genes (ranging one to six) were obtained by carrying out WEA for a patient and his/her family members in 5 patients.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：分類不能免疫不全症 自己免疫疾患 免疫学的寛容 レパートリー解析 責任遺伝子探索 次世代シーケンサー

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児期における SLE, 若年性関節リウマチなどの全身性自己免疫疾患、I 型糖尿病などの臓器特異的自己免疫疾患や、成人期の関節リウマチ、炎症性腸疾患の原因解明には、トランスジェニックマウスや、Knock-out, Knock-in マウスを用いた解析手法がとられているが、ヒトにおける原因解明にはほど遠い。一方、単一遺伝子異常から生じる先天性免疫不全症においては、自己抗体産生や自己反応性 T 細胞によって、血球減少、SLE、I 型糖尿病、甲状腺機能低下症、白子症など様々な自己免疫現象が観察されている。自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) における溶血性貧血・血小板減少や、IPEX 症候群 (FoxP3 遺伝子異常) における種々の自己免疫疾患、AIRE 異常症での I 型糖尿病、自己免疫性副腎不全症など、先天性免疫不全症から明らかになった自己免疫現象は数多い。ヒト先天性免疫不全症に関する研究は数多いが、提案する研究のように体系的アプローチから自己免疫現象に迫ろうとする研究は限られている。また機能は正にまで踏み込んだ研究も数少ない。

(2) 一方国際的には、全ゲノム解析、タンパク発現解析、バイオインフォマティクスの進歩により、検体・着想と解析資源があれば、大規模研究が行える状況にあり、十分な検体の蓄積、整理された臨床所見・詳細な検査データ、体系的な機能解析結果の集積など、着実な基盤データを有していることが研究参入への条件と考えられている。本研究は質・量の両面で、国際的にも劣ることのない内容と考えている。

2. 研究の目的

(1) 着想に至った経緯：

申請者らは今まで先天性免疫不全症の責任遺伝子探索や遺伝子産物の機能解析に従事し (*J. Immunol.* 1990, *Blood* 2003, *Immunity* 1999, 2006), B 細胞分化に重要な分子である Btk が破骨細胞分化に関与することを明らかにし (*Cell*, 2008)、ICOS 欠損症患者における稀な自己免疫発症機序がエフェクター細胞と抑制性細胞の不均衡によるものであることを証明し (*J. Immunol.* 2009)、自己免疫現象の鍵となる分子 (IkB ζ) の T 細胞亜群分化への関与を明らかにし (*Nature* 2010)。WASP 異常症の自己免疫異常など様々な表現型を国際共同研究の中で検討し (*Blood*, 2010)、DNA 損傷修復異常症における自己免疫現象や腫瘍発生についても研究を進めてきた (*Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008, *J. Pediatr.* 2009)。最近はまだ、ALPS の原因となる新しい遺伝子異常を明らかにしている (*Blood*, 2011)。また 2009 年度からは分類不能型免疫不全症 (CVID) の全国調査と詳細な免疫学的検索を行って、254 名の臨床・免疫学的データと 150 以上の検体を保有するに至っている。

この中で、自己免疫疾患を呈するものは 87 名で、既知の遺伝子異常が明らかになった症例は 1 例のみであった。一方、大多数の症例で自己免疫への関与が推測されるリンパ球亜群の偏りや、レパートア形成の偏りが認められた。今回解析する Wiskott-Aldrich 症候群や DNA 損傷修復異常症でも、自己免疫群に特徴的なサブセットの増減や、V(D)J usage の偏りを検出した。これらの研究の中で、先天性免疫不全症を切り口とした自己寛容破綻機構の基盤研究が、自己免疫疾患病態解明に繋がることを強く認識するに至った。

(2) 具体的な目的：

この研究ではまず、同じ遺伝子変異を有する免疫不全症で、自己反応性を認めるものと認めないもの間での差異の検証を行う。本検討は自己免疫疾患を呈する既知の遺伝子異常症を用いて実施し、中枢性寛容・末梢性寛容における欠陥を細胞、分子、及び遺伝子レベルで明らかにする。

第二の目的は、特徴的な臨床症状を呈する自己免疫疾患 (分類不能型免疫不全症 : CVID) における責任遺伝子の解明である。現在集積している 100 名近い自己免疫疾患を呈する CVID の検体を元に、454 シークエンステクノロジーや HiSeq を用いた解析はじめとするハイエンドゲノム解析と拡充した SNP データベースなどを用いて、3 年以内に原因遺伝子を同定する。明らかになった遺伝子についてはその機能について、抗体の作成、遺伝子改変細胞の作成によって検討をすすめる。

第三には、免疫学的寛容の破綻機構を、モデル細胞やモデル動物に反映させ、このような免疫学的寛容破綻が、遺伝子発現調節やタンパク導入によって機能修復可能かを検証する。とくに検証モデルシステムを開発することを主眼として研究を進める。

3. 研究の方法

まず概略について記載する。

自己免疫病態・機能解析 (中枢性・末梢性寛容破綻機構の解析)

- ・ 10 parameter FACS を用いた自己免疫に関与する細胞亜群、細胞機能、シグナルの解析
 - ・ 細胞内リン酸化、転写因子の解析
 - ・ シークエンサー等を用いた TCRV β 鎖、免疫グロブリン遺伝子レセプター改変の解析
- ### 自己免疫疾患を呈する分類不能型免疫不全症における単一遺伝子異常の探索
- ・ 臨床・検査・免疫細胞機能データベース構築とクラスター分類
 - ・ 発現解析比較及び候補遺伝子からの Targeted re-sequencing、あるいは whole exome 解析による体系的遺伝子解析
 - ・ Cell line knock out とタンパク導入/遺伝子導入を用いた遺伝子機能解析

(1) 免疫担当細胞の亜群解析及びリンパ球新生能を指標とした免疫寛容破綻の病態解析

自己に対する免疫学的寛容の破綻は、いくつかの機構に分類される。中枢性寛容の破綻あるいは末梢性寛容の破綻においては、まず免疫寛容や自己免疫に関与する細胞亜群についてその増減と機能について、比較的微量の細胞で多角的情報を高感度・定量的かつ簡便に得られる方法を駆使して解析する。実際には自己免疫疾患を呈する群と呈さない群での比較からその原因を明らかにすることを試みる。

具体的には、10パラメータと12種類の抗体を用いたFACS解析で、詳細な免疫細胞亜群を測定し、刺激によるサイトカイン産生や、細胞内分子のリン酸化、Ca流入も10パラメータの中に入れ込むことにより、多角的な情報を取得する。具体的には、B細胞ではVpreB発現細胞、transitional B細胞に、T細胞ではTh1, Th2, Th17, Th22, nTreg, iTreg, Tr1, CD8Tregなどに、樹状細胞(DC)においては寛容誘導DCに注目して解析を行う。

B細胞、T細胞新生能はそれぞれKappa deleting recombination excision circles (KRECs), T cell receptor excision circles (TRECs)を測定して検討する。

また正及び負のシグナル伝達系については、細胞刺激後の細胞内リン酸化タンパクをリン酸化特異抗体を用いてflow cytometryにて測定する。例としてはTCR刺激後のPI3K活性を測定するためのATKリン酸化などである。

(2) TCRV β 鎖の偏りはFACSとCDR3領域のspectra typingで解析し、Ig遺伝子についてはCDR3領域の塩基配列を決定することにより、検討を加える。具体的にはB細胞を分離し、5'RACEによりIgG, A, Mのtranscriptを得て、454sequencingあるいはMySeq sequencingにてdeep sequencingを行う。それによりsomatic hypermutationの頻度や、CDR3領域の長さ、偏りを検討する。

(3) CVIDは原因不明で数種類以上の単一遺伝子異常が想定されるため、比較検討の手法はとらず、各症例において、上記のパラメータを詳細に検討する。合計250名程度の免疫学的解析情報を集積し、層別化を試みると共に、高速遺伝子塩基配列決定法(NGS)によるtargeted resequencingあるいはwhole exome analysisに用いることを想定し、臨床データ、検査データ、免疫学的データを集積する。

(4) 自己免疫疾患を呈するCVIDの責任遺伝子探索

1) 免疫関連遺伝子の網羅的解析: まず免疫関連のCVID候補遺伝子を既存databaseなどを利用して絞り込む。それを元に10名程度の患者において解析を行い、SNPを排除した上、homozygous mutation, compound heterozygous mutation,

dominant negative mutationを掘り起こす。実際には、免疫関連遺伝子の全exonはチップ上に配置され、患者由来のgenomic DNA断片に遺伝子解析用のタグと個人識別用の標識をつけ、ハイブリダイズして濃縮し、454シーケンサーにより全配列解析を行う。さらにHapmap、SNP情報、立体構造予想解析などとあわせ真の遺伝子変異の特定を試みる。

2) 全エクソン解析を用いた患者遺伝子解析: Illumina HiSeqを用いて、30名前後の患者において、全エクソン解析を行う。得られた結果からはcoding region + exon/intron境界の情報に絞り込み、non-synonymous mutationについて、上記と同様に疾患関連遺伝子を探索する。既存のdbSNPを用いるが、状況によってはJapanese SNP(in house SNP data)を用いることも考慮する。候補遺伝子についてはSanger法にて塩基配列の確認を行うと共に、missense mutationの場合はまずSIFT, Polyphenなどのプログラムを用いて有害なアミノ酸変異が否かを検討する。

3) 家族検体を用いた全エクソン解析: 最終的には家族検体を用いて全エクソン解析を行うことにより、さらに有効に候補遺伝子の絞り込みを行う。

1)~3)いずれの場合においても、候補遺伝子が定まれば、保有する>200以上のCVID検体を用いて、同遺伝子に変異があるかどうかを確認する。

(5) 責任遺伝子の機能解析:

候補責任遺伝子の免疫担当細胞での機能を検証する。その手法はどの細胞種で異常を認めるか、また遺伝子変異が優性阻害型か機能喪失型かなどで異なる。例えばTh1/Th2/Th17/nTreg/iTreg/pDC/mDCなどの問題でかつ、hetero異常の場合には、細胞膜透過性ペプチド(CPP)をつけた変異タンパクを細胞にタンパク導入し、機能異常をFACSやサイトカイン産生などのread out系で証明する。機能喪失型変異であればsiRNAなどでknock downして、細胞の機能変化を明らかにする。CPPについてはHis-tag-Hph-1を使用し、大腸菌にて発現させ、抽出精製して用いる。

4. 研究成果

(1) 免疫担当細胞の亜群解析及びリンパ球新生能を指標とした免疫寛容破綻の病態解析

10 color flow cytometry法を確立した。具体的には下記のパネルを用いて、B, T, NK, Mono, DC subsetを明らかにする系を立ち上げた。解析から得られたデータは様々であるが、T_H増加群、減少群、NKT細胞減少群など様々なパターンが見られた。一方CVIDにおいてはB細胞は減少するか、あるいはmemory B細胞減少、形質芽細胞減少などが共通して認められた。一部の症例ではnaïve T細胞の減少が認められ、T細胞新生能の異常が示唆された。

Fraction	FITC	PE	ECD	PC5 PE/Cy5	PE/Cy7	APC	AF-700	APC- Vio770	Vio Blue	Vio Green
FBMC: T, B, NK, Mono	CD16	CD27	CD45RA	CD56	CD8	CD19	CD14	CD45RO	CD4	CD3
DC: mDC, pDC	Lin	CD123	HLA-DR	CD11c	CD83	CD303	-	-	CD45	-
T1: NKT, Memory, Naive	vα24	vβ11	CD45RA	CD62L	CD8	CD31	CCR7	CD45RO	CD4	CD3
T2: γδT, Treg, actT	TCRγδ	TCRαβ	CD8	CD25	CCR4	IL-7R	-	-	CD4	CD3
T3: Th1, Th2, Th17	CD38	CCR6	CD8	CXCR5	CD161	CXCR3	HLA-DR	CD45RO	CD4	CD3
B1: Immature, Transitional	CD38	CD24	-	IgM	CD10	CD21	CD5	-	CD19	CD20
B3: Memory, IgG, IgA, IgM	IgD	IgA	-	IgM	CD27	IgG	-	-	CD19	-

図 1
10色12パラメータFACS:
44種類の抗体を用いた7つの免疫細胞亜群解析
パネル

さらにKRECs, TRECs測定系はrealtime PCRの形で用意して、COVID患者にて測定を行った。その結果sjKRECsおよびsjTRECs低下患者の存在が明らかになった。

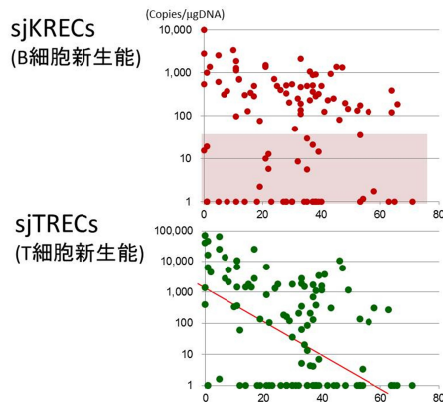


図 2
分類不能型免疫不全症患者の B 細胞新生能と T 細胞新生能
sjKRECs は網がけ以下が、sjTRECs は線の下が基準値以下

新規に測定した 38 名の患者では KRECs, TRECs が共に正常である群が最も多かったが、一方 KRECs, TRECs とともに低下する、複合型免疫不全症に類似した群も多く認められた。これらの患者においては CD45RA+CD4+ あるいは CD31+CD45RA+CD4+ 細胞の減少が認められ、両者は相関した。

(2) TCRV α 及び IgH レポートアの解析

IgH 領域の spectratyping 法を確立し健常人にて検証した。VH 領域での体細胞超変異の頻度は精製した B 細胞あるいは記憶 B 細胞を用い、5'RACE→遺伝子特異的プライマー(IgM, IgG, IgA, TCR β)で PCR を行い、MySeq にて塩基配列を決定した。健常人において手技を確立し、CDR3 領域の長さ、VH の変異頻度を明らかに、一方 10 名以上の患者においてサンプルを調整し、解析に入った。

(3) COVID の亜群分類

COVID 亜群についてはいくつかの分類方法が考

えられる。その中で自己免疫疾患の合併に着目をした場合には、肝脾腫を認める群、若年発症にて成人に至った群、TRECs 異常群に自己免疫疾患が多く認められることが明らかになった。具体的に KRECs, TRECs を測定すると、以下の様なパターンになった。その中で、C 群での自己免疫疾患の発症が顕著であった。

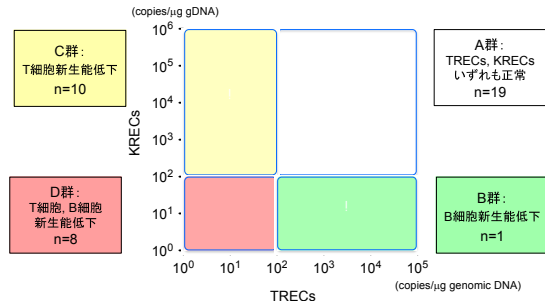


図 3
38 名の分類不能型免疫不全症患者における B 細胞新生能と T 細胞新生能：
A 群：TRECs, KRECs 正常
B 群：TRECs 正常, KRECs 低値
C 群：TRECs 低値, KRECs 正常
D 群：TRECs, KRECs 低値

(4) 自己免疫疾患を呈する COVID の責任遺伝子探索

1) 免疫関連候補遺伝子の網羅的解析

まず 2476 の候補遺伝子を選定した。その方策は下記のごとくであり、RAPID, Netpath, MGI などのデータを元に選定を行った。

CVID 候補遺伝子の選定 (免疫関連遺伝子)

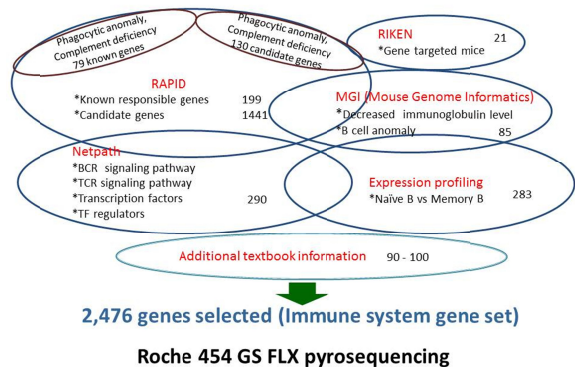


図 4
COVID 候補遺伝子の選定戦略

さらに、家族歴のある 8 名の患者の DNA を用い、454 シークエンサーにより 2,476 遺伝子の全エクソン解析を行った。SNP を排除した上で、複合ヘテロ接合体あるいは優性阻害変異を抽出し、候補遺伝子は Sanger 法で確認した。その結果 1 名では候補遺伝子を絞り込み、それが DNMT3B であることが明らかになった (ICF 症候群)。その他の患者においては候補遺伝子が 30 - 40 前後存在し、さらなる絞り込みには至らなかった。

2) 患者検体の全エクソン解析

32名のCVID患者を選定して、全エクソン解析を行った。患者は主に小児期発症、悪性腫瘍合併なし、自己免疫疾患を含む特徴的症状所見あり、の条件を満たすものとした。加えてできるだけTREC_s, KREC_s 正常の症例とした。解析の結果、既知遺伝子異常による稀な表現型を呈する3疾患が明らかになった。前年度の2476遺伝子解析からの候補とあわせ、現在常染色体劣性遺伝子候補として50近くが上がり、また常染色体優性遺伝を呈する有力な候補遺伝子が数個抽出され、サンガー法での検証や、他患者での同遺伝子変異解析に着手した。その中から既知遺伝子としてはBTK, FANCA, STAT1が責任遺伝子として同定された。これらの患者はすべて非典型的な症状を呈していた。すなわちBTK異常症では通常B細胞が欠損し全ての免疫グロブリンが欠如するが、患者ではB細胞が存在し、低IgA血症を示した。FANCAはファンコニー貧血の責任遺伝子であるが、患者での汎血球減少は軽微であり、CVIDの症状が前面に出ており、さらに慢性活動性EBウイルス感染症を併発していた。STAT1 gain of function変異は慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因であるが、複合型免疫不全症様の経過を辿り自己免疫疾患が多彩な症例は稀である。

3) 家族検体を用いた全エクソン解析

平成25年度の検討により以下の戦略にて解析を開始した。

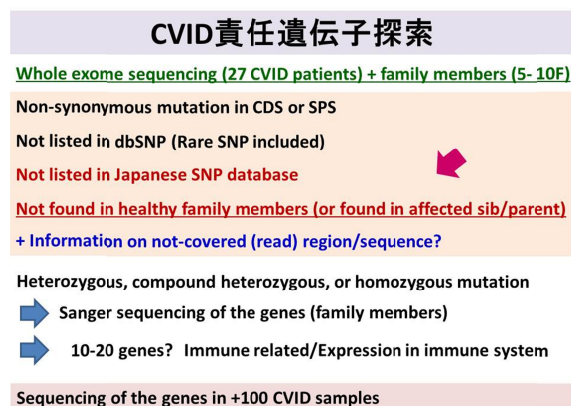


図5 全エクソン解析を用いたCVID責任遺伝子探索のアルゴリズム

その中で、自己免疫疾患を初発症状とし、10歳前後で低 γ グロブリン血症を呈した兄弟例においてLRBA異常を同定した(本邦初)。またIgG2欠損症(+IgM高値)リンパ節腫大、反復性肺炎の患者5名においてPIK3CD(PI3Kinase delta鎖)のgain of function(GOF)異常を同定した。新たな責任遺伝子候補として、神経関連遺伝子の変異を認めたと、本遺伝子はT細胞亜群にも発現することを明らかにした。その他各家系において1~6個の責任遺伝子候補を得た。

(5) 責任遺伝子の機能解析:

新規遺伝子変異に関してはCVIDデータベース

に登録された検体を用い遺伝子変異解析を行った。LRBAやPIK3CD異常ではTh subset解析を行うと共に3に記載するBCRレパートア解析を実施した。モデル細胞構築のためEBV形質転換B細胞株や増幅T細胞を作成すると共に、GOF異常を呈する免疫不全症では変異タンパクをCPPに連結した組換えタンパクとして用意した。STAT1 GOF異常では、免疫担当細胞への導入により同様の病態(type Iインターフェロニンシグナルの増強)が模倣されることが明らかになった。

さらに、単一遺伝子異常疾患の治療法を模索した。PIK3CD異常症では特異的キナーゼ阻害薬及びラパマイシンを用いて機能回復についての検討を開始し、AKTリン酸化などでの検証系を確立した。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計15件、すべて査読有)

1. Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, **Ohara O**, **Morio T**, Yachie A. Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* **33**:857-864, 2013.
2. Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, **Morio T**, Candotti F, Yachie A. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol.* **131**:587-590, 2013.
3. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, **Ohara O**, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammerstrom Q, van Zelm MC, **Morio T**, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles. *J Allerg Clin Immunol.* **131**:1437-1440, 2013.
4. Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, **Morio T**, Imai K, Mitsuiki N, **Ohara O**, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* **290**:164-8, 2013.
5. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, **Morio T**, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clinical Endocrinol.* **77**:628-634, 2012.
6. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, **Morio T**. Btk negatively regulates ROS production and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nature Immunol.* **13**:369-378, 2012.
7. Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, **Morio T**. Transducible form of p47phox and p67phox

- compensate for defective NADPH oxidase activity in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease. *Biochem Biophys Res Comm.* **417**:162-168, 2012.
8. Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, **Morio T**, Mizutani S, Brusco A, Gatti RA. Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mutat.* **33**:198-208, 2012.
 9. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, **Morio T**, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nationwide Survey of Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. *J Clin Immunol.* **31**:968-76, 2011.
 10. **Morio T**, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T, Kawa K, Koike K, Tauchi H, Kajiwara M, Hara T, Kato S. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol.* **154**:363-372, 2011.
 11. Kaji T, Ishige A, Hikida M, Taka J, Hijikata A, Kubo M, Nagashima T, Takahashi Y, Kurosaki T, Okada M, **Ohara O**, Rajewsky K, Takemori T. Distinct cellular pathways select germline-encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. *J Exp Med.* **209**:2079-97, 2012.
 12. Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, **Ohara O**, Kobayashi I, Ariga T. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol.* **189**:1521-6, 2012.
 13. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, **Ohara O**. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* **19**:143-52, 2012.
 14. Okura Y, Yamada M, Kobayashi I, Santisteban I, Arredondo-Santisteban G, Kato Z, Iguchi A, Yoshida M, **Ohara O**, Nakagawa N, Imai K, Hershfield MS, Ariga T. ADA-SCID with 'WAZA-ARI' mutations that synergistically abolished ADA protein stability. *Br J Haematol.* **153**:675-6, 2011.
 15. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, **Ohara O**, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation effects. *J Allergy Clin Immunol.* **128**:223-225, 2011.
- [学会発表] (計10件)
1. **Morio T**. Cord blood transplantation for primary immunodeficiency in Japan. **AsiaCORD2013**. Kobe, Japan. Apr. 19-20. 2013.
 2. **T Morio**. Primary Immunodeficiencies due the Defect in Signaling Molecules. **2012 KSMCB Annual Meeting**. Seoul, Korea. Oct. 10-12. 2012.
 3. **森尾友宏**: 悪性腫瘍を合併する免疫不全症、**第54回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム)** 福岡、2013年11月29日 12月1日
 4. **森尾友宏**: 免疫不全症候群から学ぶ human immunology、**第41回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム)** 山口、2013年11月27日 29日
 5. **森尾友宏**: 易感染性、自己免疫、悪性腫瘍の分子基盤としての原発性免疫不全症、**平成25年度遺伝子病制御研究所研究集会**、北海道、2013年10月25日
 6. **森尾友宏**: 分類不能型免疫不全症(CVID)の多彩な病像と分子基盤、**第75回日本血液学会学術集会**、北海道、2013年10月11日 13日
 7. **森尾友宏**: 細胞内寄生菌にたいする感染防御機構、**第44回日本小児感染症学会総会・学術集会**、北九州、2012年11月23日
 8. **森尾友宏**: 先天性免疫不全症および血液系腫瘍において診断の手がかりとなる皮膚病変と、診断への道筋、**第36回日本小児皮膚科学会学術大会(シンポジウム)** 前橋市、2012年7月15日
 9. **森尾友宏**: 分類不能型免疫不全症の病態解明へのアプローチ、**第39回日本臨床免疫学会総会・学術集会**、東京、2011年9月17日
 10. **森尾友宏**: 原発性免疫不全症候群、**第114回日本小児科学会学術集会 教育セミナー**、東京、2011年8月12日
- [図書] (計1件)
1. **森尾友宏**: (分担執筆) 補体欠損症、門脇孝、永井良三編、カラー版内科学、p.1333-4、西村書店、2012年7月24日
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
森尾 友宏 (MORIO, Tomohiro)
東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科・准教授
研究者番号: 30239628
 - (2) 研究分担者
小原 収 (OHARA, Osamu)
かずさDNA研究所・ヒトゲノム研究部・副所長
研究者番号: 20370926