

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293244

研究課題名(和文)免疫不全症・免疫異常症を背景とする血球減少症の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanism of cytopenia associated with immunodeficiency/immune disorder

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・教授

研究者番号：30239628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：分類不能型免疫不全症での血球減少の原因を1)自己抗体、2)血球貪食、3)分化阻害、4)細胞死亢進の4つに大別して、それぞれの関与と分子機構について検討を行った。1)PI3キナーゼ 鎖機能獲得型変異症、LRBA欠損症などにおけるIgHレパートアやSHMの異常、2)STAT1機能獲得型変異でのIFN $\gamma$ 過剰産生、3)IKZF1ヘテロ変異による共通リンパ球前駆細胞の減少、4)TNFAIP3(A20)異常症における細胞の過剰活性化と細胞死など自己免疫疾患の基盤となる現象を明らかにした。血球減少を呈する分類不能型免疫不全症の解析から、新たに2つの新規遺伝子変異を同定して機能解析を実施した。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that cytopenia in common variable immunodeficiency (CVID) could be due to 1) autoantibody, 2) hemophagocytosis, 3) differentiation blockade, and 4) increased cell death of a particular lineage. We looked at the involvement of each machinery in different CVID patients and elucidated the following. 1) IgH repertoire was skewed and the size of SHM was reduced in activated PI3K syndrome. 2) IFN- $\gamma$  production was augmented in some of STAT1-GOF-CMCD patients. 3) Common lymphoid precursors were reduced in newly identified B cell deficiency due to heterologous mutation of IKZF1. 4) T cells were activated and induced to cell death in TNFAIP3 (A20) deficiency. Through whole exome analysis on samples from CVID patients with cytopenia, we have identified two novel genes and have carried out functional analysis using model cell systems.

研究分野：小児科学、免疫学

キーワード：遺伝子 免疫学 臨床

## 1. 研究開始当初の背景

### 本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ

原発性免疫不全症は自然免疫あるいは獲得免疫に関与する分子の異常により易感染性(生体防御能の破綻)をきたす疾患である。原発性免疫不全症ではまた、自己免疫疾患や悪性腫瘍の頻度が高いことも知られており、これらの疾患の発症機序や遺伝的背景を探索する上でも重要な視点を提供する。

原発性免疫不全症自体の病態解析は、国内外において遺伝子異常探索を含め、積極的に研究が行われている。今回取り上げる CVID は特に血球減少の頻度が高く、その原因は自己免疫あるいは免疫細胞を含む血球細胞の異常と推察されている。その CVID については日本において単一施設(応募者の施設)への情報検体収集が進んでおり、私たちのグループが情報、検体、解析手法において、質・量ともに凌駕している状況である。

今までのところ、自己免疫疾患や血球減少の分子機構に関して、免疫不全症を切り口として行われた研究は少ない。自己抗体産生に至る分子機構、血球破壊亢進の分子機構についてはマウスを中心に解析が進んでいる。ヒトにおいて比較的頻度の高い疾患である自己免疫性溶血性貧血(AIHA)や自己免疫性血小板減少症(ITP)では、その背景に様々な免疫学的異常が関与・潜在していると考えられており、分子標的療法が応用されつつある。一方、真の原因は不明なままである。自己抗体による幼児期慢性良性好中球減少症でも対応抗原は判明しているものの、その疾患背景・病態は未知である。

国際的には自己免疫性リンパ増殖症候群の解析から、自己免疫性血球減少の背景に自己反応性クローンの排除の欠陥および同クローンの増殖があることが明らかになっており、応募者らも *K-RAS* 機能獲得変異の関与を明らかにしている(*Blood*, 2011)。しかし依然、ヒトでの血球減少の体系的病態解析は数少ない。

### 応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯

応募者らは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(I $\kappa$ B $\alpha$ )の T 細胞亜群分化への関与を明らかにした(*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)。また血球減少とリンパ増殖を主体とし、若年性骨髄単球性白血病の母体ともなる疾患(RAS 関連 ALPS 様症群)の原因を明らかにしている(*Blood* 2011)。近年は Btk が好中球からの過剰な活性酸素(ROS)産生を抑制する鍵分子であり、Btk が欠損すると軽微な感染症でも好中球がアポトーシスにより減少することを報告した(*Nat. Immunol.*, 2012)。

また 2009 年度の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以来、全国の CVID 情報と検体が集積し、現在 300 名以上の臨床・免疫学的データと 200 以上の検体を保有するに至っている。血球減少はその中の 35%に認められおり、その原因も様々なようである。特に CVID の初発症状が AIHA, ITP, 好中球減少である場合も多く、近年責任遺伝子が判明した疾患の大半では血球減少を伴っている。患者数の多い ITP, AIHA, 好中球減少の背景に免疫異常が潜んでいるのではと着想するに至った。

## 2. 研究の目的

本研究では CVID における血球減少の原因を 1) 自己抗体、2) 血球貪食、3) 分化阻害(骨髄産生不全を含む)、4) 細胞死の亢進の 4 つに大別して、それぞれの関与と分子機構を明らかにする。具体的には以下の通りである。

1) 自己抗体については、今まで解析が困難であった免疫グロブリンの VH 領域の多様性・レパートア、CDR3 領域の長さなどを高速遺伝子解析法により明らかにし、自己免疫クローンの特徴を有する B 細胞の存在を証明する。

2) 血球貪食については、マクロファージなどの貪食細胞を活性化する指標について、マルチパラメータ免疫担当細胞解析や、体系的なサイトカイン測定により明らかにする。

3) 分化阻害については、患者由来 iPS 細胞からの赤血球、好中球、血小板分化系による評価を基盤として、さらに患者に特徴的な免疫細胞亜群や因子を添加することにより、阻害が生じるかどうかを検証する。

4) その他の事象としては特に好中球における細胞死の亢進がある。これについては私たちの好中球研究手法を駆使して解析し、証明を行う。

血球減少を初発症状とする CVID 患者においては LRBA 異常症など限られた疾患を除きその責任遺伝子が明らかになっていない。この研究ではこの CVID 亜群に焦点を絞って、その根本的原因を明らかにし、さらにその責任遺伝子産物と血球減少の関係を解明する。

得られた知見は AIHA, ITP, 好中球減少症などに展開して、疾患背景の有無や病態を詳らかにする。

### 3. 研究の方法

分類不能型免疫不全症における血球減少の分子機構を以下の4つの機序に分類し解析する。具体的には1) 自己抗体による破壊: 抗体の多様性及び偏倚性の解析 IgH VH領域の deep sequencing から V(D)J セグメントの偏り、CDR3 サイズの解析 組換えタンパクを用いた自己反応性検証、2) 血球貪食: 貪食細胞の活性化に關与する分子の探索、3) 血球分化系の破綻: 幹細胞からの分化系を用いて、造血幹細胞レベルの異常や造血維持の疲弊、特定の系統への分化障害を探索、4) 血球の細胞死亢進: 活性酸素産生亢進などによる顆粒球の細胞死亢進を探索、の4つの視点から研究を行う。さらにこれらの疾患の大半では責任遺伝子が未知であり、分子的背景を知るために、家族検体を含めた全エクソン解析や RNASeq にて原因を明らかにする。得られたデータは、最終的に AIHA や ITP、好中球減少症などにおいて検証する。

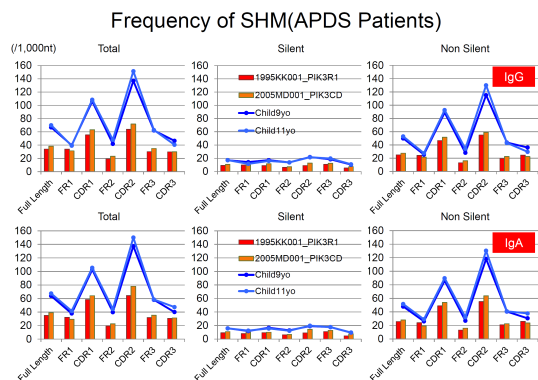
### 4. 研究成果

免疫不全症・免疫異常症を背景とする血球減少症の分子基盤を解明するために、4つの柱を立てて解析した。

多角的な解析の対象となったのは、本施設にて診療にあたる約100名の分類不能免疫不全症や、血球減少を主体として抗体産生異常を呈する症例群である。

#### (1) 自己抗体産生

抗体の多様性及び偏倚性の解析では、IgH, TCRalpha 鎖、beta 鎖のレポーター解析システムを立ち上げた。実際には5' RACE系を教室で独自に組み立て、また既存の解析系として iRepertoire システムも用いて、MiSeq にて解析を実施した。



解析の一例を上記に示す。Activated PI3 kinase delta syndrome (APDS)では、低あるいは高 IgG 血症と高 IgM 血症を呈し、AIHA, AIN, ITPなどを合併。患者においては IgH 領域における体細胞超変異 (SHM) の頻度の低下が認められた。その他にも CTLA4 異常症や、

原因不明の CVID にても解析を行い、様々なパターンの IgH レポーターの偏りや SHM の減少を認めた。TCR については、主として DNA 損傷修復異常症について検討を行い、その偏りと自己免疫疾患についての関連について検証した。自己反応性クローンによる血球減少を示す可能性がある疾患としては、PTEN 異常症 (それによる PI3Kdelta 活性化) を新たに同定した。

#### (2) 血球貪食

血球貪食については、重症複合免疫不全症や STAT1 機能獲得型変異による慢性皮膚粘膜カンジダ症 (STAT1 GOF CMCD)、及び APDS において、その現象が認められており、サイトカインプロファイリングを含め、系統的な解析を実施した。STAT1 GOF CMCD, APDS では CVID のプロファイルを呈する患者があり、その中でも最重症型では造血細胞移植を必要とする。移植の成績では、血球貪食の有無がその成否を左右することが明らかになった (accepted in *J. Allerg. Clin. Immunol.*, and submitted)。IFN- $\gamma$  産生亢進から血球貪食に移行する症例がある中、多腺性内分泌不全症、腸疾患を伴う伴性劣性免疫調節異常 (IPEX) 様の所見を伴うこともあり、T 細胞サブセット解析や、(1) と連動したレポーター解析を実施した。

#### (3) 分化阻害

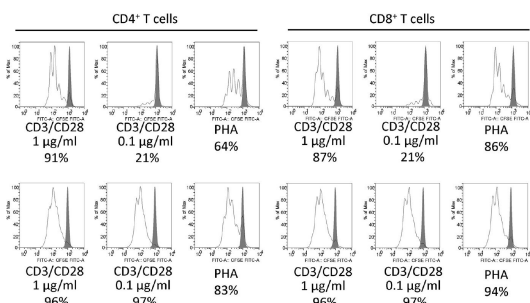
血球分化阻害を呈する疾患については今回いくつか同定するに至った。1つは6家系、9名で同定した IKZF1 ハプロ異常による B 細胞欠損症である (*J. Allerg. Clin. Immunol.*, in press)。IKZF1 は共通リンパ球前駆細胞、B, T 細胞の分化を制御する Ikaros ファミリー分子異常であるが、その片アリルの変異により、DNA 結合能が減弱し、患者では骨髄での共通リンパ球前駆細胞が減少することを明らかにした。また一部の症例では自己免疫性血球減少を含む、血球減少症を示した。T 細胞では調節性 T 細胞や Th1 細胞が減少し、CD4-CD8-T 細胞が増加する例が認められた。T 細胞受容体のレポーターに偏倚が認められるものもあった。その中でも一部の変異は重症化を示しており、今後変異部位と B, T 細胞の分化、自己免疫現象について検討を進める予定である。

幹細胞からの血球分化系については、東京大学医科学研究所大津真博士との共同研究から、Wiskott-Aldrich 症候群からの iPS 細胞を用いた血小板への分化系について、患者数を増やして確認実験を行い、分化能の異常を見いだした。また好中球や単球分化系も確立し、分化異常を認める原発性免疫不全症の解析に備えている。患者由来 iPS 細胞を用いた検討が主体であり、ゲノム編集で変異修復した細胞を用いて比較検討する手法も確立した。

#### (4) 細胞死亢進

いわゆる SLE cohort からは CTLA4, IKZF1, TNFAIP3 (A20) などが浮かび上がってきてお

り、いわゆる慢性 ITP や Evans 症候群には様々な分子的背景が潜んでいることを明らかにした。その中で TNFAIP3 については、軽微な刺激により T 細胞の過剰増殖が惹起され、その結果として細胞死が誘導されることを明らかにした（下図参照）。



(Takagi et al, *J. Allerg. Clin. Immunol.* in press より：上段が健康者、下段が患者)

これ以外の重要課題として、血球減少を合併する CVID の責任遺伝子探索を実施した。その結果、日本では初の既知遺伝子変異 (TRNA1) や、結節性多発動脈炎関連責任遺伝子 (CECR1:ADA2) そのほかの候補遺伝子が複数以上リストアップされている。その中でも 2 つについては新規遺伝子であり、ともに血球分化に関与する分子であるが、その分化調節機構の詳細については明らかになっておらず、血球分化段階各所において細胞をソーティングし、RNASeq で当該分子を含む発現解析を行い、また iPS 細胞などのモデル系の作成に着手した。これらの 2 つの分子は、血球減少の原因としての幹細胞あるいは分化異常症に属するものとして、転写調節や細胞死を中心に検討を進めた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件、全て査読有)

1. Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCD1 Mutations. *J Clin Immunol.* 2017. [Epub ahead of print]
2. Nagasawa M, Ohkawa T, Takagi M, Imai K, Morio T. A Stable Mixed Chimera After SCT with RIC in an Infant with IκBα Hyperomorphic Mutation. *J. Clin. Immunol.* 2017. [Epub ahead of print]
3. van Os NJ, Jansen AF, van Deuren M, Haraldsson A, van Driel NT, Etzioni A, van der Flier M, Haaxma CA, Morio T, Rawat A, Schoenaker MH, Soresina A, Taylor AM, van de Warrenburg BP, Weemaes CM, Roeleveld N, Willemsen MA. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin. Immunol.* 2017. [Epub ahead of print]
4. 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. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. [Epub ahead of print]
5. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. *J. Clin. Immunol.* 37:85-91, 2017.
6. 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. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. [Epub ahead of print]
7. Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsui N, Takagi M, Imai K, Kajiwara M, Ebato T, Ogata S, Oda H, Ohara O, Kanegane H, Morio T. Novel compound heterozygous mutations in a Japanese girl with Janus kinase 3 deficiency. *Pediatr Int.* 58: 1076-1080, 2016.
8. Takishima S, Nakajima K, Nomura R, Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Matsubara Y, Ono M, Miyai K, Takasawa K, Morio T, Hasegawa Y, Kashimada K. Lower body weight and BMI at birth were associated with early adiposity rebound in 21-hydroxylase deficiency patients. *Endocr. J.* 63: 983-990, 2016.
9. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S,

- Kobayashi M, **Morio T**, Nonoyama S. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* **138**: 1672-1680, 2016.
10. Kai K, Sumida M, Motoyoshi Y, Ogawa Y, Miki K, Iwadoh K, Sannomiya A, Murakami T, Koyama I, Kitajima K, Nakajima I, **Morio T**, Fuchinoue S. Successful Long-term Graft Survival of a Renal Transplantation Patient with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Intern. Med.* **55**: 1761-1763, 2016.
11. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisanid K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, **Morio T**, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 274 patients from 167 kindreds. *Blood* **127**: 3154-3164, 2016.
12. Wada T, Toma T, Yasui M, Inoue M, Kawa K, Imai K, **Morio T**, Yachie A. Different Clinical Phenotypes in 2 Siblings With X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* **26**: 63-65.2016.
13. Ikegame K, Imai K, Yamashita M, Hoshino A, Kanegane H, **Morio T**, Kaida K, Inoue T, Soma T, Tamaki H, Okada M, Ogawa H. Allogeneic stem cell transplantation for X-linked agammaglobulinemia using reduced intensity conditioning as a model of the reconstitution of humoral immunity. *J Hematol Oncol.* **9**: 9,2016
14. Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Mituiki N, **Morio T**, Worth AJ, Blessing J, Van de Veerdonk F, Feuchtinger T, Kanariou M, Schmitt-GA Jung S, Seneviratne S, Burns S, Belohradsky BH, Rezaei N, Bakhtiar S, Speckmann C, Jordan M, Grimbacher B. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* **137**: 223-230.2016.
15. Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, **Morio T**, **Ohara O**, Chayama K, Kobayashi M. A Patient with CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting Gastric Cancer. *J. Clin. Immunol.* **36**:28-32,2016.
16. Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, **Morio T**, **Ohara O**, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura K, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin. Immunol.* **160**:255-260, 2015.
17. Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, Nishida N, Kanegane H, Wada T, Yachie A, **Ohara O**, **Morio T**, Notarangelo LD, Imai K, Nonoyama S. RAG1 Deficiency May Present Clinically as Selective IgA Deficiency. *J. Clin. Immunol.* **35**:280-288, 2015.
18. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, **Morio T**, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J. Allergy Clin. Immunol.* **136**:1018-1024, 2015.
- 〔学会発表〕(計5件)
1. **森尾友宏**:免疫不全症から学ぶIBDの病態、**第7回日本炎症性腸疾患学会学術集会(特別講演)**、京都(国立京都国際会館)、2016年7月10日
2. **森尾友宏**:膠原病・リウマチ性疾患と間違えやすい原発性免疫不全症、**第60回日本リウマチ学会総会学術集会(教育研修講演)**、横浜(パシフィコ横浜)、2016年4月23日
3. **森尾友宏**:原発性免疫不全症の遺伝子解析:その成果と限界、**第43回日本臨床免疫学会(ワークショップ)**、神戸(神戸国際会議場)、2015年10月23日
4. **森尾友宏**:稀少性免疫難病の診断と治療、**日本人類遺伝学会第60回大会(特別講演)**、東京(京王プラザホテル)、2015年10月15日
5. **森尾友宏**:心疾患を伴う原発性免疫不全症、**第51回日本小児循環器学会・学術集会**、東京(ホテル日航東京)、2015年7月17日
- 〔図書〕(計10件)
1. **森尾友宏**:(分担執筆)IL-7R $\alpha$ 欠損症、CD3 $\gamma$ 欠損症、(家族性)CD8欠損症、ZAP-70欠損症(selective T-cell defect)、MHC class I欠損症、MHC class II欠損症、ITK欠損症、MATGT1欠損症、XMEN症候群、DOCK8欠損症、RhoH欠損症(RHOH)、MST1(STK4)欠損症、TCR $\alpha$ 欠損症、LCK欠損症、MALT1欠損症、IL-21欠損症、IL-21受容体欠損症、CARD11欠損症、BCL10欠損症、OX40欠損症、

IKKBK 欠損症、  
Lipopolysaccharide-responsive, beige-like  
anchor protein(LRBA)欠損症、CTPS1 欠損  
症、分類不能型免疫不全症、Activated  
PI3K-delta syndrome(APDS)、アデノシン  
デアミナーゼ(ADA)2 欠損症、**新領域別  
症候群シリーズ No36 免疫症候群**

- (第2版)** 別冊日本臨牀、p25-28,p87-89,  
p90-92, p93-98, p99-103,  
p104-107,p108-111, p112-114, p115-118,  
p119-121, p122-124,p125-128, p129-132,  
p133-136, p137-139, p140-142,p143-146,  
p147-150, p151-154, p155-157, p158-160,  
p167-170, p354-358,p414-417,p554-557、日  
本臨牀社、2016年3月20日
2. 星野顕宏, **森尾友宏**: 複合免疫不全症や  
分類不能免疫不全症における自己免疫疾  
患 **Keynote R・A4**:104-107, 2016.
  3. **森尾友宏**: iPS 細胞による原発性免疫不  
全症の治療戦略 **炎症と免疫** 24:86-90,  
2016.
  4. **森尾友宏**: 本邦における細胞ソース別、  
ドナー別にみた移植成績の比較 4) 原  
発性免疫不全症 **血液フロンティア**  
26:51-55, 2016.
  5. 金兼弘和, **森尾友宏**: 血友病等血液・免  
疫疾患 原発性免疫不全症 **小児科臨床**  
69:715-721, 2016.
  6. **森尾友宏**: リンパ浮腫など特徴的所見を  
伴う免疫不全症 **リンパ学** 38:47-49,  
2016.
  7. 岡野翼, **森尾友宏**: 原発性免疫不全症 **リ  
ウマチ科** 54:336-341, 2015.
  8. **森尾友宏**: 原発性免疫不全症 **メディカル  
朝日** 44:52-54, 2015.
  9. **森尾友宏**: 先天性免疫不全症候群 **内科**  
115:1180-1183, 2015.
  10. **森尾友宏**, 高島健浩, 今井耕輔: 多パラメ  
ータ解析による免疫担当細胞亜群同定と  
機能解析 **医学のあゆみ** 252:48-54, 2015.  
**森尾友宏**: リンパ浮腫など特徴的所見を  
伴う免疫不全症 **リンパ学** 38:47-49,  
2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 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・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・  
部長  
研究者番号: 20370926

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

( )