

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591245

研究課題名（和文） 先天性免疫不全症における自己免疫疾患・悪性腫瘍の発生・成立機序の解析

研究課題名（英文） Study on the mechanism of autoimmunity and malignancy developed in primary immunodeficiency

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

研究成果の概要（和文）：

先天性免疫不全症に合併する自己免疫疾患及び悪性腫瘍の発症機序について検討した。DNA 損傷異常をしめす毛細血管拡張性小脳失調症（AT）や Mre11 欠損症では DNA 損傷応答の異常から生じる染色体異常が認められ、AT では T 細胞の分化異常も呈することが明らかになった。ICOS 欠損症では T 細胞アナジの発動に異常があり、CVID 患者の 50% では TCRV $\beta$  レパートアの偏りを認めた。患者の合併症発症には様々な原因が内在する。さらに詳細な解析が必須である。

研究成果の概要（英文）：

We studied on the mechanism of autoimmunity and malignancy frequently observed in patients with primary immunodeficiency (PID). Patients with impaired DNA damage response such as ataxia telangiectasia (AT) and Mre11 deficiency showed chromosomal abnormality caused by defect in DNA damage processing. AT patients showed defective T-cell development as well. T-cell anergy was not properly executed in lymphocytes from ICOS deficiency showing autoimmunity. Skewed TCR V $\beta$  repertoire usage was observed in ~50% of CVID patients. These findings suggest the presence of various mechanism underling autoimmune disorder and malignancy in PID patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：先天性免疫不全症、自己免疫疾患、悪性腫瘍、DNA 損傷修復、毛細血管拡張小脳失調症、Mre11、V(D)J 再構成、免疫グロブリンクラススイッチ

### 1. 研究開始当初の背景

先天性免疫不全症はすでに 100 以上の責任遺伝子が判明しているが、近年特定の病原体に対する易感染性を示す免疫不全症、自己免疫や炎症を中心とする免疫異常症などが明らかになり、その概念は拡大する方向にある。様々な遺伝子異常は、生体防御能の異常のみならず、腫瘍発生や自己免疫疾患の素地とな

っている点が注目に値する。自己免疫疾患と腫瘍が合併する症例も多く、共通の発生基盤が想定される。

今までの申請者らの研究で、ATM の異常は細胞周期チェックポイントの破綻をきたし、それが骨髄異形成症候群の白血病への進展に関与していること（*Leukemia*, 2007）ATM は Artemis や Ku70/80 をリン酸化し、DNA 損

傷末端修復に関与すること (*J. Biol. Chem.*, 2003, *Cancer Sci.*, 2005, *Free Radic Biol Med* 2005, *Ann N Y Acad Sci.* 2007) などを明らかにしてきた。一方、免疫不全症の解析を通じて (*Blood*, 2004, *Clin. Immunol.*, 2005, *Immunity*, 2006, *Bone Marrow Transplant.*, 2006, 2007)、V(D)J再構成の異常は偏ったT細胞レセプター (TCR) repertoire を形成し、GVHD 様病変、臓器特異的自己免疫疾患を合併すること、TAC1 異常症でも repertoire 異常があること、ICOS 欠損症では Treg, CTLA-4+ 細胞などの調節・抑制性T細胞が減少し、関節リウマチや炎症性腸疾患が惹起されることなどを見出した (投稿中)。Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) では、自己免疫・悪性腫瘍合併例、高頻度な reversion を確認し、ゲノム不安定性の存在を疑うに至った (*Blood*, 2004)。

また Btk 異常症では破骨細胞の異常が骨密度の異常につながるデータも得ている (投稿中: *Cell*)。これらの観察や研究データから免疫不全と自己免疫・腫瘍発生の共通基盤に深く興味を持つに至った。

## 2. 研究の目的

本研究において解析の対象とする疾患は DNA 損傷修復異常症: 免疫不全症及び 悪性腫瘍、自己免疫疾患あるいは両者を合併する CVID, GS と WAS である。これらの疾患において、悪性腫瘍の発生機構、自己免疫疾患成立機序を検討し、明らかにすることが目的である。

具体的には以下の A) から E) を解析し明らかにする。

- A) DNA 損傷修復異常症の責任遺伝子産物の機能と腫瘍発生機構
- B) 腫瘍、自己免疫発生頻度の高い CVID, GS, WAS における遺伝子不安定性
- C) TCR V<sub>H</sub>・ repertoire, BCR SM の解析および偏ったサブセットの自己抗原への反応性
- D) 自己抗原に対する免疫寛容 (Tolerance/ Anergy) の破綻機序
- E) T細胞の一般抗原刺激に対する無応答性 (Anergy) とその細胞学的・分子生物学基盤

## 3. 研究の方法

**DNA 損傷修復異常症の責任遺伝子産物の機能と腫瘍発生機序の解析**

Artemis, Cernunnos, DNA LIG4 を中心に、これらの分子と ATM との関連について検討を進める。

特に Artemis や Cernunnos に関しては ATM によるリン酸化 (*Cancer Sci.*, 2005) や会合分子 (投稿中) を中心に、そのチェックポイント機構破綻について検討を加え、その破綻が染色体転座、腫瘍化につながる機構を、FISH や分子生物学的手法を用いて検証する。

## CVID, GS, WAS におけるゲノム不安定性の検証

それぞれの患者から樹立した EBV-感染リンパ芽球細胞株 (EBV-LCL) や、増殖 T 細胞を用いて定常状態での mutation 頻度 (HPRT 座での変異頻度) を検討する。細胞に対してはまた、増殖ストレス、酸化ストレスを加え、高精度ゲノムアレイを用いて、染色体欠失・転座を検討する。

高精度ゲノムアレイについては当大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学教室の技術的指導を得て行う。また細胞に電離放射線照射を行い、Propidium iodide, 7-AAD,  $\gamma$ H2AX 抗体の染色により、細胞周期チェックポイント機構の解析を行う。WAS では当教室で相同組換えを利用して作成した WASP 遺伝子欠損 Nalm-6 細胞株を用い、細胞株にストレスを加えて、ゲノム安定性、細胞周期について比較検討を行う。

## TCRV<sub>H</sub>・ repertoire 及び自己抗体産生 B 細胞の解析 - 自己反応性クローンの解析 -

対象疾患において TCRV<sub>H</sub>・ repertoire, BCR の editing (変異導入) を検討すると共に、増加しているサブセットを精製し、標的抗原との反応性を検討する。TCRV<sub>H</sub> repertoire の偏りがあれば、その細胞群が産生するサイトカインや自己反応性について検証することを試みる。

また自己反応性 B 細胞に関しては、B 細胞亜群のうち、transitional B 細胞、あるいは preB 細胞受容体発現 B 細胞が自己抗体産生に関与しているとの報告があり、その頻度を検証するシステムを構築すると共に、実際に FACS を用いて、頻度を検証する。EBV-LCL の作成が可能であれば、自己反応性クローンの性質について検討を加える。 1)

## Anergy に関する検討

主に、CVID, GS, WAS を中心に解析する。当教室で診断した ICOS 欠損症姉弟例は今まで世界で報告のある 9 例 (全例同遺伝子変異) と遺伝子変異が異なり、関節リウマチ、炎症性腸疾患などの明らかな自己免疫疾患を発症し、しかも T 細胞刺激に対してのサイトカイン産生を認めない。ICOS 欠損症、TAC1 欠損症、CVID, WAS を対象として、T 細胞の抗原無応答性について広く解析する。

一方、Anergy に関しては調節性 T 細胞 (Treg, Th3, Tr1, NKT) の数的質的異常の可能性もあり、実際に ICOS 欠損患者及びもう 1 名の CVID ではそれが認められた。症例を増やして検討を加える。

## 4. 研究成果

### DNA 損傷修復異常症の責任遺伝子産物の機能と腫瘍発生機序の解析

DNA 損傷修復異常症責任遺伝子産物機

3) 4)

能解析に関しては、Artemis と会合し、その安定性を決定する分子を同定し、その欠損による免疫不全症の可能性について検討した。

世界で初めての腫瘍発生を認めた Mre11 欠損症を (AT-like disorder) を報告し (*J. Pediatr.* 2009)、腫瘍組織を用いて、CGH array 解析や、p53 の変異について検討を行った。また DNA ligase IV 欠損症及び XLF1 欠損症では、患者由来細胞に DNA 損傷刺激を与え、その後の mRNA 発現や、細胞周期、DNA 損傷を経て修復を受けず生き延びた細胞の解析などを行った。DNA 損傷修復異常症の中の AT については、その簡易診断法を確立した (*Leukemia*, 2009)。

さらにモデルシステムを用いての検証に当たった。ATM 欠損マウス ES 細胞を *in vitro* で分化させ、V(D)J 再構成過程を経て、異常細胞が産生される機構について解析した。その結果、今まで知られていた TCR 鎖再構成の時期より前の double negative T の段階で、分化異常があることが明らかになった (投稿準備中)。

#### CVID, Good 症候群, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) におけるゲノム不安定性の検証

胸腺腫を伴う免疫不全症患者において、B 細胞新生能、T 細胞新生能を定量化するシステムを確立し、V(D)J 組換えやクラススイッチ異常を示す患者をピックアップして、DNA 損傷応答を解析した。また原因が未知で、分類不能型にカテゴライズされている疾患についても適応を開始した。その結果、胸腺腫を伴う免疫不全症では B, T 細胞新生能が低下し (V(D)J 再構成能が低下し)、テロメア長が短く、一部では DDR 後の ATM リン酸化も低下していることが明らかになった。

CVID のうち 3 症例については、CGH アレイ解析によって、karyotyping では明らかにならなかった染色体の欠失や重複が明らかになり、本部分と病態との関連を追及できる段階にまで至った。

#### 各種免疫不全症における自己免疫疾患発症機序の解析

分類不能型免疫不全症を中心に T 細胞レセプターのレパートア解析を行い、汎血球減少を示す患者や、赤芽球癆の患者において骨髄浸潤 T 細胞のレパートアの偏りを証明した。さらに B 細胞でのレパートアを解析するシステムの構築に取りかかった。免疫不全症における Anergy や自己免疫疾患の発症機構については、ICOS 欠損症を中心に検討を行った。その結果、記憶 T 細胞の著しい減少や Th1, Th2, Th17, Treg subset の生成に参与する転写因子の誘導が不良などであるこ

とが明らかになり、一方 Grail, Cbl-b, Itch などの誘導については主たる原因ではないことを示した。ICOS 欠損症における自己免疫疾患については、同じ変異をもち、姉だけが自己免疫を示す姉弟例の解析から IFN-gamma の産生不全、RANKL の誘導亢進、Itch の刺激後抑制などが関与すること、また活性型の T 細胞と抑制性 T 細胞のバランスの乱れが発症に参与する可能性などを明らかにした (*J. Immunol.* 2009)。

Wiskott-Aldrich 症候群、慢性皮膚粘膜カンジダ症、分類不能型免疫不全症において、Th1, Th2, Th17, Th9, Treg, Follicular helper T 細胞を FACS で解析した。また ICOS, ICOS-L, BAFF, BAFF-R, PD-1, CTLA-4 などの副刺激分子についても解析を加え、T 細胞レパートアについて検討した。その結果、自己免疫疾患を示す患者の 50% 以上で、Th サブセット及び T 細胞レパートアの偏りを示すことが明らかになった。本研究ではさらに、分類不能型免疫不全症 (CVID) を中心に、制御性 T 細胞群 (Treg subset, Tr1, CD8 regulatory T cells など) についてその比率とサイトカイン産生能を検討した。その結果、自己免疫疾患を呈する CVID の一部では、Treg サブセットが増加していること、一方 IL-10, TGF-beta 産生は様々であることが明らかになった。レパートアの偏った T 細胞亜群は主に IFN- $\gamma$  産生群であったが、Anergy に参与する Grail, Itch, Cbl-b などの誘導には大きな差を認めなかった。

CVID については最終的に 150 症例を越える解析が可能になり、末梢血 B 細胞において 10 段階の分化段階を想定して、それらを 8 color FACS にて分類する手法を確立した。その解析結果からは、自己免疫疾患に関係するとされる transitional B 細胞や VpreB 陽性 B 細胞など未熟 B 細胞が増加している症例が明らかになり、それらの CDR3 領域の塩基配列解析に入った。一方、これらの未熟 B 細胞の増加と自己免疫疾患の直接的な関連については、未だに明らかになっていない。

#### Anergy に関する検討

Anergy の分子機構については、自己免疫疾患を示す患者数名において Itch, Grail, Cbl-b などいくつかの分子を物差しに検討を行った。Itch や Cbl-b においてパラドキシカルな発現上昇あるいは低下を示す症例が明らかになった。

#### 統合的な解析

100 名程度の成人型免疫不全症を中心に、自己免疫疾患、腫瘍性疾患と、免疫担当サブセットの関連について検討を加えた。その結果、脾腫と自己免疫疾患の関連、血球減少と

腫瘍性疾患の相関などが明らかになり、さらに詳細に解析を加えている。

#### 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 22 件)

1. Asai E, Wada T, Sakakibara Y, Toga A, Toma T, Shimizu T, Imai K, Nonoyama S, Morio T, Kamachi Y, Ohara O, Yachie A. Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patient. *Clin. Immunol* **138**: 172-7, 2011
2. Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Like Disease With Somatic KRAS Mutation. *Blood* **117**:2887-2890, 2011.
3. Shin MJ, Shim JH, Lee JY, Chae WJ, Lee HK, Morio T, Park JH, Chang EJ, Lee SK. Qualitative and quantitative differences in the intensity of Fas-mediated intracellular signals determine life and death in T cells. *Int J. Hematol.* **92**:262-70, 2010.
4. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr. Int.* **52**:e196-9, 2010
5. Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, Morio T, Kosaki K, Hara T. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur. J. Paediatr.* **169**:839-44, 2010.
6. Okamoto K, Iwai Y, Ohhara M, Yamamoto M, Morio T, Aoki K, Ohya K, Jetten AM, Akira S, Muta T, Takayanagi H. IκBζ regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear receptors. *Nature.* **464**: 1381-1385, 2010.
7. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, Morio T, Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood.* **115**:3231-3238, 2010.
8. Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, Uchisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, Morio T, Mizutani S. Autopsy study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder. 2010, *Acta Neuropathol.* **119**: 513-520, 2010.
9. 森尾友宏、【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】免疫・その他先天性免疫不全症候群、内科105:1296-1300、2011
10. Hasegawa D, Kajii M, Takeda H, Kawasaki K, Takahashi H, Ochiai H, Morio T, Omori Y, Yokozaki H, Kosaka Y. Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int.* **51**:846-848.2009.
11. Isoda T, Ford A, Tomizawa D, van Delft F, De Castro DG, Mitsuiki N, Score J, Taki T, Takagi M, Morio T, Saji H, Greaves M, Mizutani S. Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**:178821788-5. 2009.
12. Morio T, Takahashi N, Watanabe F, Honda F, Sato M, Takagi M, Imadome KI, Miyawaki T, Delia D, Nakamura K, Gatti RA, Mizutani S. Phenotypic Variations between Affected Siblings with Ataxia-Telangiectasia: Ataxia-Telangiectasia in Japan. *Int. J. Hematol.* **90**:455-462.2009.
13. Uchisaka N, Takahashi N, Sato M, Kikuchi A, Mochizuki S, Imai K, Nonoyama S, Ohara O, Watanabe F, Mizutani S, Hanada R, Morio T. Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma. *J. Pediatr.* **155**:435-438, 2009.
14. Futagami Y, Sugita S, Fujimaki T, Yokoyama T, Morio T, Mochizuki M. Bilateral anterior granulomatous keratouveitis with sunset glow fundus in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* **17**:88-90, 2009.
15. Takahashi N, Matsukoto K, Saito H, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Azuma M, Lee S-K, Mizutani S, Morio T. Impaired CD4 and CD8 effector function and

- decreased memory T-cell populations in ICOS deficient patients. *J. Immunol.* **182**:5515-5527, 2009.
16. Honda M, Takagi M, Chessa L, **Morio T**, Mizutani S. Rapid diagnosis of ataxia-telangiectasia by flow cytometric monitoring of DNA damage-dependent ATM phosphorylation. *Leukemia*. **23**: 409-414, 2009.
  17. 所正治, HusseinAmjad I.A., 田中身和, 山口智博, **森尾友宏**, 佐藤隆介, 水谷修紀: 免疫低下に伴うMAC感染症に合併した呼吸器クリプトスポリジウム症の1例 *Clinical Parasitology* **19**: 55-58, 2009
  18. **森尾友宏**: V(D)J再構成および免疫グロブリンクラススイッチにおけるATMの役割 臨床免疫・アレルギー科 **51**:154-161, 2009
  19. **森尾友宏**: ウイルス感染の排除機構と免疫記憶 小児内科 **41**:970-975, 2009
  20. Suzuki K, Tsugawa K., Oki E, **Morio T**, Ito E, Tanaka H.: Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia. *Ped. Nephrol.* **23**: 1005-1008, 2008.
  21. **森尾友宏**: Ataxia telangiectasiaの臨床的特徴 全国調査から明らかになったこと 小児科臨床 **61**:1805-1810, 2008
  22. **森尾友宏**: 【原発性免疫不全症候群】 Ataxia telangiectasia アレルギー・免疫 **15**: 1370-1377, 2008
- [学会発表](計 25 件)
1. **Morio T**. Btk Controls ROS Production and Apoptosis in Human Neutrophils. XIVth meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Istanbul, Republic of Turkey 2010年10月6日-9日
  2. **Morio T**, Terada N, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Matsumoto K, Azuma M, Mizutani S. Impaired CD4 and CD8 Effector Function and Decreased Memory T-cell Populations in ICOS-deficient Patients. 14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, Japan 2010年8月22日-27日
  3. Okamoto K, Iwai Y, Oh-hora M, Yamamoto M, **Morio T**, Jetten A M, Akira S, Muta T, Takayanag H. I B is required for the transcriptional program in Th17 development. 14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, Japan 2010年8月22日-27日
  4. Shin M J, Shim J, Lee J, Chae W, Lee H, **Morio T**, Park J H, Chang E, Lee S. Functional analysis of Fas-mediated activation signaling pathways in T cells. 14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, Japan 2010年8月22日-27日
  5. Honda F, Ikeda Y, Takahashi N, Lee S, Mizutani S, **Morio T**. Btk controls ROS production and apoptosis in human neutrophil. 14th International Congress of Immunology 2010 Kobe, Japan 2010年8月22日-27日
  6. **森尾友宏**: 造血細胞移植後の体系的免疫能評価法、第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9日, 愛媛
  7. **森尾友宏**, 富澤大輔, 梶原道子, 水谷修紀, 熱田由子, 加藤剛二, 原寿郎, 加藤俊一: 日本における先天性免疫不全症に対する臍帯血移植成績. 第113回日本小児科学会学術集会, 2010年4月23日~25日, 岩手
  8. **Morio T** : Common variable immunodeficiency (CVID): Molecular basis of immune dysfunction. The 2<sup>nd</sup> Symposium for PID in Asia, Chiba, 2010年2月4-5日
  9. **Morio T** : ROS-induced DNA damage response. The 66th KSBMB Annual Meeting 2009, COEX, Korea, 2009年5月12-13日
  10. Watanabe F, **Morio T**, Oigigami N, Kiyono T, Domenico Delia, Mizutani S: Stability of Artemis protein is regulated by Hsp72. Ataxia telangiectasia workshop 2008, Otsu, Shiga, 2008年4月22-25日
  11. Unno J, Takagi M, Watanabe F, Sato M, Takahashi N, **Morio T**, Teraoka H, Mizutani S. : Generation of DNA double-stranded breaks in stalled DNA replication forks: an essential step initiated by Artemis toward a second wave of DNA damage response and ATM activation. Ataxia telangiectasia workshop 2008, Otsu, Shiga, 2008年4月22-25日
  12. **Morio T**, Watanabe F, Takahashi N, Sato M, Sato R, Takagi M, Imadome K, Miyawaki T, Domenico Delia, Nakamura K, Richard Gatti, Mizutani S. : Ataxia-Telangiectasia in Japan: Phenotypic variations in affected siblings with Ataxia-Telangiectasia. Ataxia telangiectasia workshop 2008, Otsu, Shiga, 2008年4月22-25日
  13. Nakamura K, **Morio T**, Mizutani S, Richard A Gatti. : Identification of Novel Mutation in Japanese Patients with Ataxia Telangiectasia; Absence of Founder Mutations. Ataxia

- telangiectasia workshop 2008, Otsu, Shiga, 2008年4月22-25日
14. Mizutani S, Unno J, Watanabe F, Takagi M, **Morio T**, Teraoka H, Domenico D.: Regulation of Artemis/ATM-related DNA damage response network. Ataxia telangiectasia workshop 2008, Otsu, Shiga 2008年4月22日-25日
  15. **Morio T** T.: Ataxia telangiectasia: Involvement of ATM in immunodeficiency and leukemogenesis Symposium on Recent Advances in Cell Function and Defense Mechanism, Yonsei Univeristy, Seoul, Korea, 2008年4月18日
  16. 森尾友宏:分類不能型免疫不全症の全国調査と亜群同定, 第3回日本免疫不全症研究会, 2010年1月30日, 東京
  17. 本田富美子、水谷修紀、Sang-Kyou Lee、**森尾友宏**: Btkによる好中球活性酸素産生及びアポトーシスの制御, 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月2~4日, 大阪
  18. **森尾友宏**、水谷修紀: Basic to Clinical: Artemis/Cernnunos/Lig4 deficiency, 第51回日本小児血液学会, 2009年11月27日~29日, 千葉
  19. 本田富美子、水谷修紀、Sang-Kyou Lee、**森尾友宏**: Btkによる好中球活性酸素産生及びアポトーシスの制御, 第37回日本臨床免疫学会総会, 2009年11月13~14日, 東京
  20. 長澤正之、小野敏明、遠藤明史、青木由貴、磯田健志、富澤大輔、高木正稔、梶原道子、**森尾友宏**、水谷修紀: 当科における同種造血幹細胞移植(1995-2007年)の検討, 第112回日本小児科学会学術総会, 2009年4月17日~19日, 奈良
  21. **森尾友宏**: ICOS欠損症におけるT細胞機能異常, 第2回日本免疫不全症研究会, 2009年1月31日, 東京
  22. 内坂直樹、菊地陽、望月慎史、外山大輔、山西未穂、荒川ゆうき、花田良二、高橋尚美、渡邊文晶、佐藤正樹、**森尾友宏**、水谷修紀: Mre11 遺伝子変異を認め Ataxia telangiectasia like disorder と診断した肺腺癌の小児兄弟例, 第50回日本小児血液学会総会・第24回日本小児がん学会学術集会, 2008年11月14~16日, 千葉
  23. 本田真由子、高木正稔、**森尾友宏**、水谷修紀: フローサイトメトリーを用いたDNA損傷の定量化と毛細血管拡張性小脳失調症診断方法の確立 第50回日本小児血液学会総会・第24回日本小児がん学会学術集会, 2008年11月14~16日, 千葉

24. **森尾友宏**: 造血細胞移植後 ex vivo 増幅 CD4T 細胞輸注療法, 第70回日本血液学会総会, 2008年10月10-12日, 京都
25. **Morio T**.: Immunodeficiencies with impaired DNA damage response., Recent Advances in DNA Damage Response, Yonsei Univeristy, Seoul, Korea, 2008年4月18日

〔図書〕(計4件)

1. 森尾友宏: 免疫不全症(分担執筆) 新版臨床免疫学第二版、講談社、p168-175, 2009
2. 森尾友宏: 免疫(分担監修) 病気が見える vol 6 免疫・膠原病・感染症 p1-31, MEDIC MEDIA, 2009
3. 森尾友宏: 先天性免疫不全症(分担訳者) ハリソン内科学第3版(原著第17版), 2009
4. 森尾友宏: 第14章 遺伝病に対して何が出来るだろうか?(分担訳者) 症例でわかる新しい臨床遺伝学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、p353-381, p406-407, 2008

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)  
該当なし

取得状況(計 件)  
該当なし

〔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・准教授

研究者番号: 30239628