

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08718

研究課題名（和文）免疫不全を基盤として発症する炎症性腸疾患の病態解明

研究課題名（英文）Pathological characterization of inflammatory bowel disease based on primary immunodeficiency

研究代表者

田村 志宣（Shinobu, Tamura）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10364085

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：非相同末端結合（NHEJ）は、V(D)J組換えやDNA切断修復など遺伝子再構成に重要である。NHEJ異常は、獲得免疫不全に加え、残存するリンパ球は異常に活性化して炎症を引き起こす。我々は、NHEJ機能分子DNAリガーゼIV（Lig4）遺伝子にミスセンス変異p.W447Cを持つマウスを作製した。Lig4W447Cホモ変異マウスは、DNA損傷修復障害や獲得免疫不全を示した。さらに、Th細胞やマクロファージの浸潤を特徴とする致死的な腸炎を発症した。病変部ではTh1関連遺伝子の発現が上昇し、炎症はリンパ球に依存していた。Lig4変異による遺伝子再構成障害は、獲得免疫不全下でTh1型腸炎を引き起こす。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、申請者が自験例に見出した遺伝子変異を持つマウスを作製・解析した。そのLig4低形成性変異マウス（Lig4W447Cホモ変異マウス）では、これまで当該機能分子の変異マウスでは認められなかった表現型、すなわち、獲得免疫不全下で獲得免疫の活性化を伴った潰瘍性大腸炎様の病態が発症することを新たに見出した。潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患では、免疫抑制剤やTNF阻害剤などの生物学的製剤が広く使用されているが、治療に難渋する症例が多く、治療法は未だ確立していない。本研究により、原発性免疫不全症に加えて、難治性炎症性腸疾患の病態の解明、新たな制御手段に結び付く成果が期待される。

研究成果の概要（英文）：Non-homologous end joining (NHEJ) is critical for V(D)J recombination in lymphocytes and DNA double-stranded break repair in various tissues. Dysregulation of this system leads to various pathological conditions including adaptive immunodeficiency. Meanwhile, the remaining lymphocytes are often aberrantly activated and lead to inflammations. We generated mutant mice carrying a missense mutation p.W447C in the DNA ligase IV (Lig4) gene, a critical component for NHEJ. Lig4W447C/W447C mice showed impaired DNA damage repair, growth retardation, and adaptive immunodeficiency. Furthermore, these mutant mice invariably developed lethal intestinal inflammation with marked infiltration of helper T (Th) cells and macrophages. In the affected lesion, expression of Th1-related genes was upregulated. Notably, the inflammation was dependent on lymphocytes. Defective NHEJ due to a hypomorphic Lig4 gene mutation can lead to Th1-dependent intestinal inflammations under adaptive immunodeficiency.

研究分野：血液内科学

キーワード：原発性免疫不全症 炎症性腸疾患 DNAリガーゼ 遺伝子再構成障害 LIG4症候群 Th1細胞 非相同末端結合

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性免疫不全症は、免疫応答に関わる分子の遺伝子変異によって免疫制御機構が生まれつき破綻する疾患群であり、免疫機能低下による易感染性を主徴とするが、時に免疫機能の異常な活性化に伴う多彩な自己免疫病態を合併する。

T細胞受容体 (TCR) や B細胞受容体 (BCR) の遺伝子再構成に必須の DNA 二本鎖切断 (DSB) の酵素 RAG の活性が部分的に低下する変異 (hypomorphic mutation) の場合には、T細胞や B細胞の生成低下はあるものの、時にアトピー性皮膚炎、自己免疫性貧血、炎症性腸疾患など多彩な自己免疫病態を合併する。このような自己免疫病態は、オーメン症候群と呼ばれており、分化障害を受けた一部の T細胞クローンが異常に活性化・増殖することが重要と考えられている。しかしながら、どのような機構で T細胞が活性化されるのかそのメカニズムに関しては殆どわかっていない。また、獲得免疫の機能低下を基盤とした自己免疫病態では、従来の治療に抵抗例が多く、病態の理解に基づく新規治療法の開発が急務となっている。

2. 研究の目的

自験の原発性免疫不全症例から遺伝子再構成に必須の機能分子の一つである DNAリガーゼ (LIG4) の遺伝子に、酵素活性ドメインのほぼ中央に終止コドンを生産する p.E413X と酵素活性ドメインにアミノ酸置換を来す p.W447C からなる複合ヘテロ変異が認められた (Tamura et al, Clin Immunol, 2015)。特に、p.W447C は、種を超えて保存されており、hypomorphic mutation である可能性が考えられた。その変異の病理学的意義を明らかにするために、CRISPR/hCas9 システムによりこの変異をマウスに導入した。

Lig4W447Cヘテロ変異マウスは特に異常を認められなかったが、Lig4W447Cホモ変異マウスでは、小頭症・低身長など著しい成長障害が認められた。Lig4W447Cホモ変異マウス由来の胎仔線維芽細胞では、放射線照射24時間後の細胞あたりの H2AX foci が顕著に増加し、DNA損傷修復が障害されていることが明らかになった。免疫学的には、Lig4W447Cホモ変異マウスにおいて、T細胞とB細胞の細胞数は顕著に減少し、血清中の免疫グロブリンレベルも低下していた。組織学的解析では、胸腺で皮髄境界の不鮮明化、脾臓で濾胞形成の障害が認められた。以上の結果から、Lig4W447Cホモ変異によって、DNA損傷修復が障害され、さらに重度の獲得免疫不全が生じることが明らかになった。

Lig4W447Cホモ変異マウスを継続的に観察していると、このホモ変異マウスはほぼ全例で10週齢頃から下痢症状が認められ、生後3~4か月以内に半数以上が死亡した。肉眼的所見では、大腸は縮小し、腸管壁が肥厚していた。組織学的所見では、炎症細胞の著明な浸潤、腸上皮増生、陰窩膿瘍が認められ、杯細胞が消失していた。また、免疫組織学的解析では、主にCD4陽性のヘルパーT細胞 (Th細胞) とF4/80陽性のマクロファージの著明な浸潤が認められた。以上より、Lig4W447Cホモ変異マウスにおいて、腸上皮増生を伴った潰瘍性大腸炎様の腸病変を発症することが明らかになった。

これらの結果をもとに、本研究の目的は、Lig4W447Cホモ変異マウスの腸管病変の解析を進めることにより、"免疫機能の破綻がどのような機構で自己免疫病態を引き起こすのか"を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 移入マウスの作成

Lig4W447Cホモ変異マウスから骨髓細胞を採取した。骨髓細胞は凍結せず、1匹あたりの細胞数を $0.5-1.0 \times 10^7$ に調整したうえで、放射線 10Gy 照射した Rag2 欠損マウス (リンパ球欠失マウス) の尾静脈からそのまま移入した。体重減少、下痢などの発症を経時的に観察した。移入後7週目で組織学的解析を行った。

具体的には、移入マウスの各臓器を摘出し、ホルマリンでの浸漬固定を行い、組織学的・免疫組織学的な検討を行った。さらに、成獣マウスの脾臓から細胞単離を行い、各リンパ球の代表的な表面抗原を FACSVerse (BD Biosciences) で解析した。

(2) ダブル変異マウスの作成

Rag2 欠損マウスについては、既に本学で系統維持していたマウスを用いた。Rag2 欠損マウス同士の交配については特に問題なかった。Lig4W447Cヘテロ変異マウスと Rag2 欠損マウスを交配させ、Rag2 欠損した Lig4W447Cヘテロ変異マウスを作成した。次に、それら変異マウスを交配させ、Rag2 欠損と Lig4W447Cホモ変異のダブル変異マウスを作製した。

本研究では、CRISPR/hCas9 システムを用いて、IFN- γ 欠損マウスを新たに作製した。IFN- γ 欠損と Lig4W447Cホモ変異のダブル変異マウスについては、Rag2 欠損と Lig4W447Cホモ変異のダブル変異マウスと同様の手順で作製した。

(3) 組織学的解析

移入マウスや変異マウスから臓器を摘出し、ホルマリンで一晩浸漬固定を行い、パラフィンブロックを作製し、薄切後、HE染色及び各種抗体を用いて免疫組織染色を行った。検鏡は光学顕微鏡Olympus BX43にて、バーチャルスライド作製はNanoZoomer S60にて行った。腸炎スコアリングは、Koelinkらの報告(J Crohns Colitis, 2018)に基づき数値化した。

(4) 細胞生物学的解析

野生型と腸炎発症のLig4W447Cヘテロ変異マウスの脾臓・腸間膜リンパ節・腸管からリンパ球を単離した。各臓器から単離したリンパ球をPMA(50 ng/mL)、ionomycin(500 ng/mL)、Golgi plug(BD Biosciences)で5時間刺激のうえ、T細胞マーカーで染色した後に固定を行い、それぞれを抗IFN-抗体、抗IL-17A抗体、抗IL-4抗体で染色し、FACSVerse(BD Biosciences)で解析した。

(5) 網羅的遺伝子発現解析(RNA-Seq解析)

Lig4W447Cホモ変異マウスと野生型マウスから小腸リンパ球をPercoll密度勾配法で単離して、RNAを抽出し、NextSeq 500/550 High Output Kit v2.5(Illumina)を用いてRNA-Seq解析を行った。サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現プロファイルについて、ウェブツールであるClustVis(Nucleic Acids Res, 2015)とBioJupies(Cell Syst, 2018)を用いてheat mapやvolcano plotを作成した。また、今回、各群の遺伝子発現量の統計学的解析は、t検定で有意差検定を行った。

(6) シングルセル解析

Lig4W447Cホモ変異マウスの脾臓から迅速に細胞単離を行い、10x Genomicsで細胞調整を行った。ライブラリー作製後に、NovoSeq6000(Illumina)でシーケンスを実施した。Loupe Browser v7.0.1により1細胞レベルでの遺伝子発現情報の可視化・解析を行った。

4. 研究成果

(1) リンパ球の役割について

移入マウスと変異マウスの解析

Lig4W447Cホモ変異マウスの腸病変が、造血系細胞の異常に起因するかどうか明らかにするため、骨髓キメラマウスを作製、解析した。放射線照射したRag2欠損マウスに、Lig4W447Cホモ変異マウス由来の骨髓細胞を移入した骨髓キメラマウスで、Lig4W447Cホモ変異マウス同様の潰瘍性大腸炎様の炎症性腸疾患が認められた(図1)。

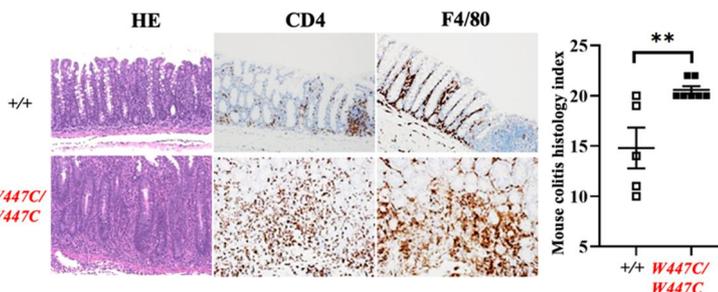


図1

腸炎スコアリングにおいても、Lig4W447Cホモ変異マウスの骨髓を移入したマウスで優位に炎症スコアが増加していた(図1)。

一方で、Rag2欠損マウスとLig4W447Cホモ変異マウスを交配させて、リンパ球欠失したLig4W447Cホモ変異マウスを作製、解析したところ、腸炎の発症は全く認められず、Lig4W447Cホモ変異マウスと比較して長期生存した。このことから、Lig4W447Cホモ変異マウスで認められる炎症の病態は、リンパ球依存であることが示唆された。

細胞生物学的解析・網羅的遺伝子発現解析

細胞内サイトカイン染色と

RNA-Seq解析などにより、Lig4W447Cホモ変異マウスの腸管にどのようなリンパ球が浸潤し、活性化されているのか、解析を進めた。

細胞内サイトカイン染色の結果より、ホモ変異マウスの脾臓・腸間膜リンパ節・腸管のリンパ球では、IL-4やIL-17を産生するTh細胞(Th2細胞やTh17細胞)ではなく、IFN-を産生するTh細胞(Th1細胞)が増加していた(図2)。

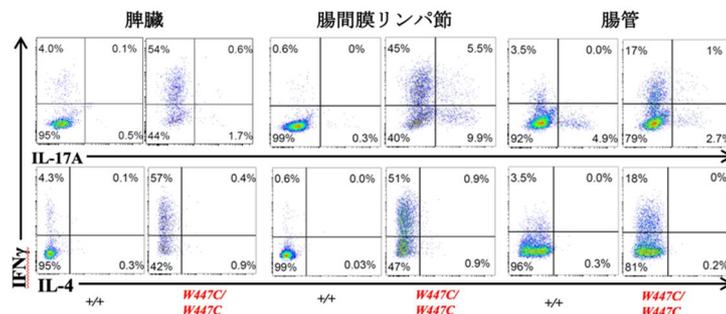


図2

さらに、小腸リンパ球のRNA-Seq解析の結果より、Lig4W447Cホモ変異マウスにおいて、野生型マウスに比べ、IFN- γ や転写因子Tbx21 (T-bet) などTh1関連遺伝子群の発現が亢進していた (図3)。

シングルセル解析

Lig4W447Cホモ変異マウスで認める異常リンパ球の特性を明らかにするためにシングルセル解析を行った。Lig4W447Cホモ変異マウスの脾臓を用いて、シングルセル解析したところ、CD4陽性T細胞 (Th細胞) の集団を同定し、その集団では、IFN- γ とTbx21 (T-bet) の発現が多くを占めていた (図4)。

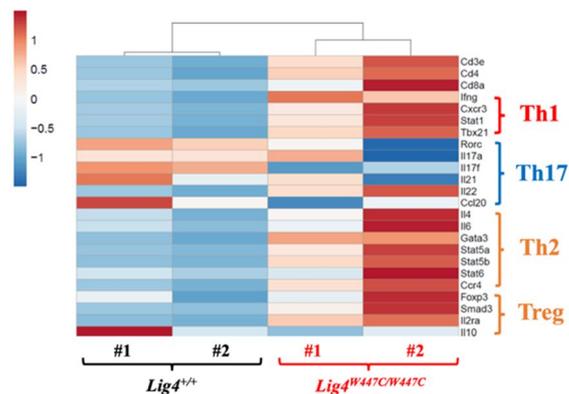


図3

(2) IFN- γ の役割について

変異マウスの解析

Lig4W447Cホモ変異マウスの腸管病変では、IFN- γ が鍵となる分子と考え、解析を進めた。

IFN- γ 欠損マウスを作製、Lig4W447Cホモ変異マウスと交配させて、IFN- γ 欠失したLig4W447Cホモ変異マウスを作製、解析した。このダブル変異マウスにおいても、炎症性腸疾患が認められ、早期死亡した。腸管の組織学的な解析では、好中球を主体とする炎症細胞の浸潤が著明であった。

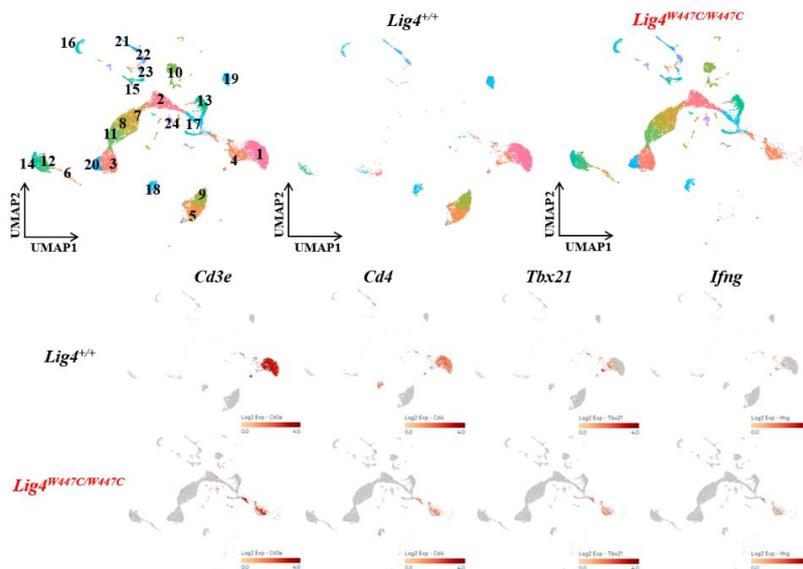


図4

細胞生物学的解析

野生型、Lig4W447Cホモ

変異マウス、IFN- γ が欠失したLig4W447Cホモ変異マウスのそれぞれの脾臓において細胞内サイトカイン染色を行った。ダブル変異マウスでは、IFN- γ の発現は誘導されなかった一方で、IL-17とIL-4が優位に誘導された (図5)。

本研究の結果より、Lig4W447Cホモ変異マウスの炎症性腸疾患の病態形成には、IFN- γ を産生するTh1細胞が重要であることを見出した。更に、Lig4W447Cホモ変異マウスよりIFN- γ を遺伝子学的に欠失させることで炎症性腸疾患の免疫パターンが大きく変化することを見出した。

Lig4W447Cホモ変異マウスの炎症性腸疾患の病態解明には、病態形成に関わるT細胞クローンの純化、及びT細胞受容体レパトアの同定が今後重要になると考えられる。そして、その解析を進めることにより、難治性炎症性腸疾患に対する有効な治療法 (鍵となる機能分子に対する抗体薬など) の開発が可能になることが期待される。

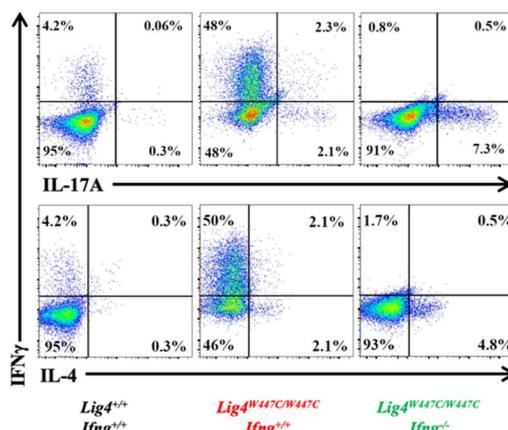


図5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Hiroi Takayuki, Hosoi Hiroki, Kuriyama Kodai, Murata Shogo, Morimoto Masaya, Mushino Toshiki, Nishikawa Akinori, Tamura Shinobu, Sonoki Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 An evaluation based on relative treatment intensity in older patients treated with reduced-dose R-THP-COP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Geriatric Oncology	6. 最初と最後の頁 101396 ~ 101396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgo.2022.10.011	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 Kosako Hideki, Yamashita Yusuke, Morita Shuhei, Iwabuchi Sadahiro, Hashimoto Shinichi, Matsuoka Taka-Aki, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 23
2. 論文標題 Allosteric Inhibition of c-Abl to Induce Unfolded Protein Response and Cell Death in Multiple Myeloma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 16162 ~ 16162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232416162	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 Morita Shuhei, Takagi Tomoyuki, Inaba Hidefumi, Furukawa Yasushi, Kishimoto Shohei, Uraki Shinsuke, Shimo Naoki, Takeshima Ken, Uraki Saya, Doi Kei, Imagawa Mitsuyo, Kokawa Mika, Konami Tomomi, Hara Hitomi, Hara Yoshihiro, Sone Emiko, Furuta Hiroto, Nishi Masahiro, Doi Asako, Tamura Shinobu, Matsuoka Taka-aki	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine on thyroid autoimmunity: A twelve-month follow-up study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1058007 ~ 1058007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2023.1058007	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 Iwabuchi Sadahiro, Shichino Shigeyuki, Imafuku Tadashi, Yamaji Kenzaburo, Miyamoto Kyohei, Tamura Shinobu, Ueha Satoshi, Ito Toshihiro, Murata Shin-ichi, Kondo Toshikazu, Ikeo Kazuho, Suzuki Yutaka, Matsushima Kouji, Kohara Michinori, Torigoe Toshihiko, Yamaue Hiroki, Hashimoto Shinichi	4. 巻 14
2. 論文標題 B cell receptor repertoire analysis from autopsy samples of COVID-19 patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1034978 ~ 1034978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1034978	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 Hosoi Hiroki, Akagi Yuina, Mushino Toshiki, Takeyama Masahiro, Minoura Naoto, Hiroi Takayuki, Furuya Yoshiaki, Morimoto Masaya, Murata Shogo, Tamura Shinobu, Sonoki Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Use of thromboelastography before the administration of hemostatic agents to safely taper recombinant activated factor VII in acquired hemophilia A: a report of three cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thrombosis Journal	6. 最初と最後の頁 28 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12959-022-00387-x	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 Yoshida Kikuaki, Murata Shogo, Morimoto Masaya, Mushino Toshiki, Tanaka Ken, Yamashita Yusuke, Hosoi Hiroki, Nishikawa Akinori, Tamura Shinobu, Hatakeyama Kinta, Matsumoto Masanori, Sonoki Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Sudden Cardiac Death in a Patient with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematology Reports	6. 最初と最後の頁 203 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/hematolrep14020027	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 Murakami Keishu, Tamura Shinobu, Maruyama Anna, Naitoh Tomomi, Teramoto Kan, Mikasa Yurina, Tanaka Masaoh, Murata Shinichi, Kato Seiya	4. 巻 58
2. 論文標題 Renal Leukemic Infiltration Overlapping Acute Focal Bacterial Nephritis during Myelodysplastic Syndrome: An Autopsy Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58081060	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 Kosako Hideki, Yamashita Yusuke, Tanaka Ken, Mishima Hiroyuki, Iwamoto Ryuta, Kinoshita Akira, Murata Shin-ichi, Ohshima Koichi, Yoshiura Koh-ichiro, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Intestinal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Transforming into Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Young Adult Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1830 ~ 1830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58121830	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 Mushino Toshiki, Hiroi Takayuki, Yamashita Yusuke, Suzaki Norihiko, Mishima Hiroyuki, Ueno Masaki, Kinoshita Akira, Minami Koichi, Imai Kohsuke, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 60
2. 論文標題 Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1927 ~ 1933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6694-20	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 Wakamiya Takahito, Tamura Shinobu, Kojima Fumiyoshi, Kohjimoto Yasuo, Hara Isao	4. 巻 4
2. 論文標題 Disseminated carcinomatosis of the bone marrow caused by prostate cancer diagnosed with only bone marrow biopsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 303 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12332	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 Hosoi Hiroki, Mushino Toshiki, Nakashima Kazutaka, Kuriyama Kodai, Tamura Shinobu, Murata Shogo, Imadome Ken-Ichi, Ohshima Koichi, Sonoki Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Composite Epstein-Barr Virus-associated T-lymphoblastic and Peripheral T-cell Lymphomas: A Clonal Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.6572-20	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 Nishikawa Akinori, Fujimori Yoshihiro, Sakano Noriko, Mushino Toshiki, Tamura Shinobu, Kasahara Shingo, Akasaka Hiroshi, Sonoki Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 Remote vital signs data monitoring during home blood transfusion: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Health Science Reports	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) 10.1002/hsr2.380	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 Akagi Yuina, Kato Takashi, Yamashita Yusuke, Hosoi Hiroki, Murata Shogo, Yamamoto Shuto, Warigaya Kenji, Nakao Taisei, Murata Shinichi, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 57
2. 論文標題 Intracranial Hemorrhage in a Patient with TAFRO Syndrome Treated with Cyclosporine A and Rituximab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 971 ~ 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57090971	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 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Yamashita Yusuke, Tamura Shinobu, Orimo Takashi, Ozasa Toshiya, Kato Takashi, Sasaki Izumi, Yoshiura Koh-ichiro, Kaisho Tsuneyasu	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 -
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 Hashimoto Tadayuki, Aoki Tatsuya, Kawabata Yoshitaka, Owai Yoshihiro, Matsuda Yoshikazu, Tamura Shinobu	4. 巻 57
2. 論文標題 Nonbacterial Thrombotic Endocarditis Associated with Acute Promyelocytic Leukemia: An Autopsy Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 1264 ~ 1264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57111264	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 Hosoi Hiroki, Murata Shogo, Suzuki Tetsuro, Li Tian Cheng, Hatanaka Kazuo, Tanaka Taya Keiko, Mushino Toshiki, Kuriyama Kodai, Tamura Shinobu, Hanaoka Nobuyoshi, Sonoki Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 A cluster of BK polyomavirus associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	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) 10.1111/tid.13736	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 Shinobu, Kaki Takahiro, Niwa Mayako, Yamano Yukiko, Kawai Shintaro, Yamashita Yusuke, Tanaka Harumi, Saito Yoshinobu, Kajimoto Yoshinori, Koizumi Yusuke, Yamaue Hiroki, Nakao Naoyuki, Nojiri Takako, Hironishi Masaya	4. 巻 58
2. 論文標題 Risk Factors for Therapeutic Intervention of Remdesivir in Mild to Moderate COVID-19? A Single-Center Retrospective Study of the COVID-19 Fourth Pandemic Period in Wakayama, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 118 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58010118	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 Shinobu, Kosako Hideki, Furuya Yoshiaki, Yamashita Yusuke, Mushino Toshiki, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Nishikawa Akinori, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi	4. 巻 145
2. 論文標題 A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 89 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518227	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 Miyamoto Kyohei, Koizumi Yusuke, Tamura Shinobu, Nakashima Tsuyoshi, Kobai Kaori, Tanaka Rikako, Shibata Mami, Shima Nozomu, Nemoto Shigeki, Fukumoto Nobu, Kato Seiya	4. 巻 28
2. 論文標題 Multisystem inflammatory syndrome in adults after acute coronavirus disease 2019 in a Japanese woman: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 99 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.09.014	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 Yoshida Kikuaki, Sakaki Ayaka, Matsuyama Yoriko, Mushino Toshiki, Matsumoto Masanori, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 61
2. 論文標題 Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 407 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8568-21	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 Shinobu, Hori Yoshikazu, Hiroi Takayuki, Morimoto Masaya, Yamashita Yusuke, Mushino Toshiki, Sonoki Takashi	4. 巻 196
2. 論文標題 Pegcetacoplan for refractory paroxysmal nocturnal haemoglobinuria associated with the C5 genetic variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	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) 10.1111/bjh.17963	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 Yamashita Yusuke, Morita Shuhei, Hosoi Hiroki, Kobata Hiroshi, Kishimoto Shohei, Ishibashi Tatsuya, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Backes Bradley J., Yoshiura Koh-Ichiro, Papa Feroz R., Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Targeting Adaptive IRE1 Signaling and PLK2 in Multiple Myeloma: Possible Anti-Tumor Mechanisms of KIRA8 and Nilotinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6314 ~ 6314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176314	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 Miura Katsuhiko, (6名), Tamura Shinobu, Yoshida Akiyo, Yagi Hideo, Yoshida Isao, Kitazume Koichi, Masunari Taro, Choi Ilseung, Kakinoki Yasutaka, Suzuki Ritsuro, Yoshino Tadashi, Nakamura Shigeo, Hatta Yoshihiro, Yoshida Takashi, Kanno Masatoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Consolidation with 90 Yttrium ibritumomab tiuxetan after bendamustine and rituximab for relapsed follicular lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2809	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 Ito Ayumu, (15名), Takemura Tomonari, Terakura Seitaro, Iida Hiroatsu, Nakamae Mika, Higuchi Kohei, Tamura Shinobu, Yoshioka Satoshi, Togitani Kazuto, Kawano Noriaki, Suzuki Ritsuro, Suzumiya Junji, Izutsu Koji, Teshima Takanori, Fukuda Takahiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Safety and efficacy of anti-programmed cell death-1 monoclonal antibodies before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 674 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02960-4	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 Akagi Yuina, Murata Shogo, Yamashita Yusuke, Tanaka Ken, Hiroi Takayuki, Mushino Toshiki, Hosoi Hiroki, Nishikawa Akinori, Tamura Shinobu, Sonoki Takashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Two Episodes of Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI) Occurring within a Short Period	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2577 ~ 2581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4700-20	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 Yamashita Yusuke, Hori Yoshikazu, Kosako Hideki, Oiwa Takehiro, Warigaya Kenji, Mushino Toshiki, Murata Shogo, Fujimoto Masakazu, Nishikawa Akinori, Murata Shin-ichi, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 12
2. 論文標題 Brentuximab vedotin for refractory anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma in leukemic phase with RUNX3 overexpression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematology Reports	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) 10.4081/hr.2020.8368	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 Mushino Toshiki, Hiroi Takayuki, Yamashita Yusuke, Suzaki Norihiko, Mishima Hiroyuki, Ueno Masaki, Kinoshita Akira, Minami Koichi, Imai Kohsuke, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 -
2. 論文標題 Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.6694-20	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 田村 志宣, 花岡 伸佳, 園木 孝志, 古家 美昭, 堀 善和, 弘井 孝幸, 山下 友佑, 大岩 健洋, 村田 祥吾, 蒸野 寿紀, 西川 彰則	4. 巻 61
2. 論文標題 和歌山県における発作性夜間ヘモグロビン尿症に対するeculizumab療法の後方視的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 605 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.605	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山下友佑, 加藤喬, 小浴秀樹, 岩淵禎弘, 田中顕, 中嶋一貴, 佐々木泉, 橋本真一, 大島孝一, 改正恒康, 園木孝志, 田村志宣
2. 発表標題 Hypomorphic mutation of Lig4 gene in mice predisposes to intestinal inflammation driven by Th1 cells
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村志宣, 山下友佑, 小浴秀樹, 加藤喬, 岩淵禎弘, 佐々木泉, 橋本真一, 改正恒康
2. 発表標題 Lig4 遺伝子の低形成性変異を有したマウスは異常Th1細胞による炎症性腸疾患を発症する
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 2023年

1. 発表者名 Tamura S, Yamashita Y, Orimo T, Iwabuchi S, Nakashima K, Sasaki I, Hemmi H, Hashimoto S, Ohshima K, Kaisho T, Sonoki T
2. 発表標題 Th1-skewing colitis in mutant mice with homozygous missense mutation of DNA Ligase IV.
3. 学会等名 The 27th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamura S, Yamashita Y, Morita S, Sonoki T
2. 発表標題 Blockade of IRE1 signaling exhibits antimyeloma effects via downregulation of Polo-like kinase 2.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamura S, Yamashita Y, Orimo T, Iwabuchi S, Nakashima K, Sasaki I, Henmi H, Hashimoto S, Ohshima K, Kaisho T, Sonoki T
2. 発表標題 Pathological characterization of Th1-mediated colitis based on primary immunodeficiency.
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------