

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07770

研究課題名（和文）遺伝性自己炎症疾患における病的意義不明遺伝子バリエーションの評価法の確立

研究課題名（英文）The development of in vitro functional assay system for the genetic variants in inherited autoinflammatory diseases.

研究代表者

大西 秀典 (Ohnishi, Hidenori)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60381620

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は最近発見された遺伝性自己炎症性疾患の責任遺伝子のうち、IL36RN、TNFAIP3、PSMB9、SAMD9L、IKBKG遺伝子について、病的意義不明バリエーションの評価実験系を構築することである。本研究により患者由来生体試料を用いることなくHEK293系統の培養細胞を利用して患者で検出された遺伝子変異を評価するためのin vitro実験系が構築された。また一方で、IL-36リガンド受容体複合体構造解析については、機能的にはIL-36による活性をIL-36Raタンパクが阻害できることは確認できているが、リガンドとの結合能を保持したIL-36受容体タンパクの作成が課題として残った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、IL36RN、TNFAIP3、IKBKG、PSMB9、SAMD9Lそれぞれの遺伝子のバリエーションの病的意義の判定を行う、in vitro実験系が構築できた。今後、別途実施中あるいは実施予定の全国症例実態調査や新規に発生した疑い症例で見出された病的意義不明遺伝子バリエーションについて、本法を用いることで患者由来生体試料を用いることなく病的意義の判定が可能となった。適切な確定診断を行うことで、効果的な治療を行うことにつながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to establish an experimental system for the evaluation of variants of unknown pathological significance in the recently discovered genes responsible for hereditary autoinflammatory diseases, namely the IL36RN, TNFAIP3, PSMB9, SAMD9L and IKBKG genes. This study has established an in vitro experimental system for the evaluation of genetic variants detected in patients using cultured cells of the HEK293 lineage without the use of patient-derived biological samples. On the other hand, with regard to the analysis of the IL-36 ligand-receptor complex structure, it was confirmed that the IL-36Ra protein can functionally inhibit the activity by IL-36, but the creation of an IL-36 receptor protein that retains the ability to bind to the ligand remains an issue.

研究分野：小児科学

キーワード：自己炎症性疾患 遺伝子変異

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の遺伝子解析技術の急速な発展、普及に伴い、次々に新たな遺伝性疾患の責任遺伝子が明らかとなっている。原発性免疫不全症(primary immunodeficiency syndrome; PID)、遺伝性自己炎症疾患(autoinflammatory disease; AID)についても同様であり、国際免疫学会連合が2年に1度更新発表しているPIDの分類(含むAID)によると、2017年度には約350遺伝子が登録されていたが、2019年度には約430遺伝子となり2年間で急激に増加していることがわかる。日本国内においても遺伝子解析体制が整備されつつあり、2017年度からは一部のPID、AIDの遺伝子解析が保険収載され、申請者が理事を務めている日本免疫不全・自己炎症学会(JSIAD)とあわせてDNA研究所の協力により全国的に遺伝子解析体制を整備するに至っている。しかし解析事例の中には、病原性不明のバリエーション(variant of unknown significance; VUS)が同定され、遺伝子解析だけでは問題解決に至らない症例が多数発生しており問題視されていた。

### 2. 研究の目的

本研究では自験例や、国内で発生しAIDが疑われた症例の情報をJSIADと連携し集積し、遺伝子解析の結果同定されたVUSについて評価する*in vitro*実験系の構築を行うことを目的とした。これにより患者の確定診断、適切な治療につなげ医療に貢献することができると考えられる。

具体的には、近年発見された遺伝性AIDの責任遺伝子のうち以下の3つのカテゴリーの疾患群、合計5遺伝子を対象とした。自己炎症性角化症の解析: 2011年に炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1ファミリー分子のひとつIL-36の内因性拮抗分子をコードする*IL36RN*遺伝子の欠損により汎発性膿疱性乾癬(Deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist; DITRA)を引き起こすことが報告されている(Marrakchi S, N Engl J Med 2011)。

若年発症ベーチェット病の解析: 2016年にTNF- $\alpha$ 等の細胞内シグナル伝達経路を抑制的に制御する分子A20をコードする*TNFAIP3*遺伝子のハプロ不全変異よりベーチェット病類似の早発型自己炎症疾患を引き起こすことが報告されている(Zhou Q, Nat Genet 2016)。新規I型インターフェロン症の解析: 近年IFN- $\gamma$ 等のI型インターフェロンの産生過剰によりAIDを引き起こすことが提唱され、I型インターフェロン症と呼ばれている。このうち当科で発見報告した新規疾患である*PSMB9*異常症(Kanazawa N, Nat Commun 2021)、2020年に報告された*SAMD9L*遺伝子の機能喪失型変異及び*IKBKG*遺伝子のexon5欠失変異によるI型インターフェロン症(Adriana A. de Jesus, J Clin Inv 2020)の合計3疾患。

### 3. 研究の方法

本研究では、遺伝性自己炎症疾患の責任遺伝子のうち、*IL36RN*、*TNFAIP3*、*PSMB9*、*SAMD9L*、*IKBKG*の5遺伝子を対象とした解析を行った。評価対象となる遺伝子バリエーションはそれぞれの発現ベクターをsite directed mutagenesis法で遺伝子置換を行った。

*IL36RN*、*TNFAIP3*、*IKBKG*遺伝子についてはDual luciferase assay法によるNF- $\kappa$ B転写活性を測定する実験系を利用した。CRISPR-Cas9により*TNFAIP3*遺伝子、*IKBKG*遺伝子をそれぞれ欠失させた細胞株(*TNFAIP3* deficient HEK293, *IKBKG* deficient HEK293)を樹立した。リガンドとなるIL-36及びIL-36Ra(野生型及びバリエーション型)についてはBL21(DE3)大腸菌を使用してリコンビナントタンパクを発現し、液体クロマトグラフィーで高純度精製した。TNF- $\alpha$ はR&D社か

ら購入した。

*IL36RN* 遺伝子の評価には、HEK293T 細胞に pcDNA3.1+ *IL-36R* と Luciferase assay 用のベクター群を transfect し、24 時間後に *IL-36* 及び *IL-36Ra* を添加し、6 時間後に細胞を回収した。*TNFAIP3*、*IKBKG* 遺伝子の評価には、それぞれの欠損細胞株に pcDNA3.1+ *TNFAIP3* あるいは *IKBKG* のそれぞれ野生型及び野生型及びパリアント型のベクターと Luciferase assay 用のベクター群を transfect し、24 時間後に TNF- を添加し、6 時間後に細胞を回収した。回収された細胞溶解液を Dual Luciferase assay 法で測定した。

*SAMD9L* 遺伝子の評価には、細胞増殖能を評価する実験系を利用した。HEK293FT 細胞を CellTrace FarRed で染色後、pAcGFP1 *SAMD9L*(野生型及びパリアント型)を transfect し、IFN- の刺激の有無の条件下でそれぞれフローサイトメーターで FarRed と GFP の蛍光強度を測定し、細胞増殖能を検討した。

*PSMB9* 遺伝子の評価には、HEK293T 細胞に pcDNA3.1+ *PSMB9*(野生型及びパリアント型)を transfect し、24 時間後に細胞を回収した。この細胞溶解液を用いて immunoblot 法により *PSMB9* タンパクが前駆体から成熟型に変換されるかどうかの検討を行った。

#### 4 . 研究成果

*IL36RN* 遺伝子パリアントの評価系構築: *IL-36R* transfected HEK293T細胞に対して *IL-36* 刺激で増加する NF- B 転写活性は、野生型 *IL-36Ra* で阻害することができるが、病的変異を導入した *IL-36Ra* では十分な阻害ができないことが証明された。研究当初、構造解析に向けたタンパク試料の調整を行ない、機能的には *IL-36* による活性を *IL-36Ra* タンパクが阻害できることが確認できたが、高純度精製した *IL-36* 受容体タンパクと *IL-36*、*IL-36Ra* それぞれの分子間相互作用が確認できない状況が続いており、今後改善策の検討が必要である。

*TNFAIP3* 遺伝子パリアントの評価系構築: *TNFAIP3* deficient HEK293細胞に対して TNF- 刺激あるいは *CARD11 F130V* パリアント (NF- B 転写活性を増加させる機能獲得型パリアント) を co-transfect した細胞に対して、*TNFAIP3* 野生型は NF- B 転写活性を阻害できるが、既知の病的変異型ではこの抑制能が破綻する。一方で、最近保険収載検査などで *TNFAIP3* 遺伝子を解析され、PIDJ 委員会等で新規に見出された遺伝子パリアント (多くはミスセンス型) では、そのほとんどが NF- B 転写活性の破綻を認めず、病的意義がない遺伝子多型であることが判明した。

*IKBKG* 遺伝子パリアントの評価系構築: 通常の HEK293細胞では、TNF- 刺激により NF- B 転写活性が増加するが、*IKBKG* deficient HEK293細胞ではこの機能が喪失している。ここに *IKBKG* 野生型を transfect すると機能は回復するが、既知の病的変異型では回復しない。

*SAMD9L* 遺伝子パリアントの評価系構築: *SAMD9L*-SAAD 患者由来不死化 B 細胞を用いた細胞増殖能実験 (BrdU 法) にて病的変異を有する細胞株では有意な細胞増殖の抑制が示されるが、HEK293FT 細胞を使用した一過性発現実験においても、同様に変異型では野生型と比較して有意な細胞増殖の抑制が再現された。

*PSMB9* 遺伝子パリアントの評価系構築: *PSMB9* 異常症患者由来細胞で、*PSMB9* タンパクが前駆体から成熟型に変換されないことが判明していたが、HEK293T 細胞上で *PSMB9* の一過性発現をさせたタンパクにおいても変異導入分子では前駆体から成熟型に変換できず、患者由来細胞と同様の形質が再現された。

本研究により、*IL36RN*、*TNFAIP3*、*IKBKG*、*PSMB9*、*SAMD9L* それぞれの遺伝子のパリアントの病的意義の判定を行う、*in vitro* 実験系が構築できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sakura Fumiaki, Noma Kosuke, Asano Takaki, Tanita Kay, Toyofuku Etsushi, Kato Kentaro, Tsumura Miyuki, Nihira Hiroshi, Izawa Kazushi, Mitsui-Sekinaka Kanako, Konno Ryo, Kawashima Yusuke, Mizoguchi Yoko, Karakawa Shuhei, Hayakawa Seiichi, Kawaguchi Hiroshi, Imai Kohsuke, Ohnishi Hidenori, et al.	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 pgad104
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tozaki Nagie, Tawada Chisato, Niwa Hirofumi, Mizutani Yoko, Shu En, Kawase Aki, Miwa Yuki, Ohnishi Hidenori, Sasai Hideo, Miyako Keisuke, Hosokawa Junichi, Kato Ayaka, Kobayashi Kazuhiro, Miyazaki Tatsuhiko, Shirakami Yohei, Shimizu Masahito, Iwata Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 e15497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmed.2022.1046820	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 Kawai Hiroki, Takashima Shigeo, Ohba Akiko, Toyoshi Kayoko, Kubota Kazuo, Ohnishi Hidenori, Shimozawa Nobuyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Development of a system adapted for the diagnosis and evaluation of peroxisomal disorders by measuring bile acid intermediates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 58 ~ 69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2022.10.001	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 Inoue Kento, Miyamoto Satoshi, Tomomasa Dan, Adachi Eriko, Azumi Shohei, Horikoshi Yasuo, Ishihara Takashi, Osone Shinya, Kawahara Yuta, Kudo Ko, Kato Zenichiro, Ohnishi Hidenori, Kashimada Kenichi, Imai Kohsuke, Ohara Osamu, van Zelm Menno C., Cowan Morton J., Morio Tomohiro, Kanegane Hirokazu	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical and Genetic Characterization of Patients with Artemis Deficiency in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 585 ~ 594
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10875-022-01405-3	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 Ono Rintaro, Tsumura Miyuki, Shima Saho, Matsuda Yusuke, Gotoh Kenji, Miyata Yurina, Yoto Yuko, Tomomasa Dan, Utsumi Takanori, Ohnishi Hidenori, Kato Zenichiro, Ishiwada Naruhiko, Ishikawa Aki, Wada Taizo, Uhara Hisashi, Nishikomori Ryuta, Hasegawa Daisuke, Okada Satoshi, Kanegane Hirokazu	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 Miyamoto Takayuki, Honda Yoshitaka, Izawa Kazushi, Kanazawa Nobuo, Kadowaki Saori, Ohnishi Hidenori, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Assessment of type I interferon signatures in undifferentiated inflammatory diseases: A Japanese multicenter experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 905960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.905960	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 Nozawa Akifumi, Fujino Akihiro, Yuzuriha Shunsuke, Suenobu Souichi, Kato Aiko, Shimizu Fumiaki, Aramaki-Hattori Noriko, Kuniyeda Kanako, Sakaguchi Kazuya, Ohnishi Hidenori, Aoki Yoko, Ozeki Michio	4. 巻 67
2. 論文標題 Comprehensive targeted next-generation sequencing in patients with slow-flow vascular malformations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 721 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01081-6	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 Okuda Hiroshi, Aoki Mitsuhiro, Ohashi Toshimitsu, Ogawa Bakushi, Shibata Hirofumi, Ueda Natsuko, Hayashi Hisamitsu, Nishihori Takezumi, Kuze Bunya, Ohnishi Hidenori, Ogawa Takenori	4. 巻 43
2. 論文標題 Serum Fibrinogen Level and Cytokine Production as Prognostic Biomarkers for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Otology & Neurotology	6. 最初と最後の頁 e712 ~ e719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003552	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 Shohei, Nukui Yoko, Tsumura Miyuki, Nakagama Yu, Kashimada Kenichi, Mizoguchi Yoko, Utsumi Takanori, Taniguchi Maki, Sakura Fumiaki, Noma Kosuke, Yoshida Yusuke, Ohshimo Shinichiro, Nagashima Shintaro, Okamoto Keisuke, Endo Akifumi, Imai Kohsuke, Kanegane Hirokazu, Ohnishi Hidenori, et al.	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 Niwano Tomoko, Hosoya Tadashi, Kadowaki Saori, Toyofuku Etsushi, Naruto Takuya, Shimizu Masaki, Ohnishi Hidenori, Koike Ryuji, Morio Tomohiro, Imai Kohsuke, Yoshida Masayuki, Yasuda Shinsuke	4. 巻 61
2. 論文標題 An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e337 ~ e340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac308	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 Saida Ken, Chong Pin Fee, Yamaguchi Asuka, Saito Naka, Ikehara Hajime, Koshimizu Eriko, Miyata Rie, Ishiko Akira, Nakamura Kazuyuki, Ohnishi Hidenori, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Monogenic causes of pigmentary mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-022-02437-w	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 Toyofuku Etsushi, Takeshita Kozue, Ohnishi Hidenori, Kiridoshi Yuko, Masuoka Hiroaki, Kadowaki Tomonori, Nishikomori Ryuta, Nishimura Kenichi, Kobayashi Chie, Ebato Takasuke, Shigemura Tomonari, Inoue Yuzaburo, Suda Wataru, Hattori Masahira, Morio Tomohiro, Honda Kenya, Kanegane Hirokazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Dysregulation of the Intestinal Microbiome in Patients With Haploinsufficiency of A20	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 787667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2021.787667	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 Inaba Satoshi, Aizawa Yuta, Miwa Yuki, Imai Chihaya, Ohnishi Hidenori, Kanegane Hirokazu, Saitoh Akihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: Analysis of Preserved Umbilical Cord Clarified X-Linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia With Immunodeficiency in Deceased, Undiagnosed Uncles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 786164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.786164	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 Kadowaki Tomonori, Kadowaki Saori, Ohnishi Hidenori	4. 巻 12
2. 論文標題 A20 Haploinsufficiency in East Asia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 780689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.780689	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, 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toyohara Miwako, Kajiho Yuko, Toyofuku Etsushi, Takahashi Chie, Owada Keiho, Kanda Shoichiro, Harita Yutaka, Ohnishi Hidenori, Wada Taizo, Imai Kohsuke, Kanegane Hirokazu, Morio Tomohiro, Oka Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 An infant with X linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with <i>Pneumocystis</i> pneumonia: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e05093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.5093	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 Shiraki Mayuka, Williams Eleri, Yokoyama Norifumi, Shinoda Kunihiro, Nademi Zohreh, Matsumoto Kana, Nihira Hiroshi, Honda Yoshitaka, Izawa Kazushi, Nishikomori Ryuta, Slatter Mary A., Cant Andrew J., Gennery Andrew R., Ohnishi Hidenori, Kanegane Hirokazu	4. 巻 41
2. 論文標題 Hematopoietic Cell Transplantation Ameliorates Autoinflammation in A20 Haploinsufficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1954 ~ 1956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-021-01124-1	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 該当する

1. 著者名 Kataoka Shinsuke, Kawashima Nozomu, Okuno Yusuke, Muramatsu Hideki, Ohnishi Hidenori, et al.	4. 巻 148
2. 論文標題 Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 639 ~ 644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.03.010	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 0件)

1. 発表者名 大西 秀典
2. 発表標題 自己炎症性症候群の現状の把握、未来に向けてのメッセージ 自己炎症性症候群の新規疾患.
3. 学会等名 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第31回)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大西 秀典
2. 発表標題 自己炎症性疾患 PFAPAその鑑別疾患 (HA20、高IgD症候群など).
3. 学会等名 日本小児感染症学会学術集会(第54回)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 大西秀典
2. 発表標題 先天性免疫異常症におけるJAK阻害剤の適応と最近の話題
3. 学会等名 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西秀典
2. 発表標題 Monogenic VasculitisとしてのA20ハプロ不全症
3. 学会等名 日本小児リウマチ学会総会・学術集会(第30回)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大西秀典
2. 発表標題 免疫不全症を伴う遺伝性自己炎症性疾患
3. 学会等名 日本免疫不全・自己炎症学会総会(第5回)
4. 発表年 2022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
---------	---------