

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 高IgE症候群の病因・病態解明と新規治療法開発  
(英語) Identification of pathogenesis and pathophysiology of hyper-IgE syndrome to develop a new treatment strategy.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人徳島大学 先端酵素学研究所 教授 峯岸 克行  
所属 役職 氏名： (英語) Division of molecular medicine, Institute for Genome Research, Tokushima University, Professor Yoshiyuki Minegishi

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 高IgE症候群に対する造血幹細胞移植法および遺伝子修復法の確立  
開発課題名： (英語) Hematopoietic stem cell transplantation and gene repair for hyper IgE syndrome

研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学 教授 高田英俊  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Perinatal and Pediatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

分担研究 (日本語) 高IgE症候群の病態解明  
開発課題名： (英語) Investigation of the pathophysiology of hyper-IgE syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授 小林正夫  
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Professor, Masao Kobayashi

分担研究 (日本語) 高IgE症候群の病態解明  
開発課題名： (英語) Investigation of the pathophysiology of hyper-IgE syndrome

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 准教授 今井耕輔  
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Medical and Dental University・Associate professor・Kohsuke Imai

分担研究 (日本語) 高 IgE 症候群の病因解明  
開発課題名: (英語) Identification of the pathogenesis of hyper-IgE syndrome

研究開発分担者 (日本語) 理化学研究所統合生命医科学研究センター統合ゲノミクス研究グループ・グループディレクター・小原 收  
所属 役職 氏名: (英語) Laboratory for Integrative Genomics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences Group Director Osamu Ohara

分担研究 (日本語) マウス 1 細胞期におけるゲノム編集技術の確立と応用  
開発課題名: (英語) Establishment and application of genome editing technology in 1-cell mouse embryo

研究開発分担者 (日本語) 大学院医歯薬学研究部 教授 田中栄二  
所属 役職 氏名: (英語) Institute of Biomedical Sciences, Professor, Eiji Tanaka

分担研究 (日本語) CRISPR/Cas システムを用いた in vivo DNA deletion assay  
開発課題名: (英語) In vivo DNA deletion assay using CRISPR/Cas system

研究開発分担者 (日本語) 徳島大学病院 講師 泰江章博  
所属 役職 氏名: (英語) Tokushima University Hospital, Assistant professor, Akihiro Yasue

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 1. 高 IgE 症候群の病因説明

高IgE症候群の新規の原因遺伝子を同定するために、高IgE症候群の臨床症状を呈しながらこれまでに報告されている高IgE症候群の原因遺伝子、STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), TYK2 (Tyrosine kinase 2), DOCK8 (Dedicator of cytokinesis 8), PGM3 (Phosphoglucomutase 3) に異常のない高IgE症候群のゲノムDNAを用いて検討を行った。今年度は33 症例に対して、全エクソーム解析を実施した。それぞれの症例でのイルミナ社HiSeq DNAシーケンサーでの取得リード数、ターゲットのヒト Exome 領域のカバー領域とその深度を評価して、すべての症例に対して十分な品質のシーケンズデータを得ることが出来た。

### 2. 高 IgE 症候群モデル動物の開発

高 IgE 症候群におけるアトピー性疾患の発症メカニズムを検討するために、STAT3 のドミナントネガティブ (DN) 変異体を発現するコンディショナルノックインマウスを作成した。Stat3-DN を発現するマウスでは、野生型同腹のマウスと比較して、血清 IgE レベルが大きく上昇していた。STAT3 のドミナントネガティブ変異体の発現は、マウスにおいてもヒトと同様の症状を引き起こす可能性が示唆された。

### 3. マウスモデルによる高IgE症候群の病態説明

高 IgE 症候群の臨床症状である、アトピー性皮膚炎、高 IgE 血症、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症の発症機序をマウスモデルを用いて検討した。高 IgE 血症、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症はいずれも自然発症したが、アトピー性皮膚炎の自然発症は認められなかった。

### 4. 高IgE症候群患者由来検体による病態説明

高 IgE 症候群は、病初期、特に乳幼児期には骨粗鬆症・特徴的顔貌などの本症に特有の症状が出現しないため、重症のアトピー性皮膚炎との鑑別が困難である。臨床的なスコアリングシステムによる鑑別診断が提唱されてはいるが、特に、乳幼児期の症例ではその鑑別力は十分ではない。そのため、10 カラーFACS を用いて、高 IgE 症候群に特徴的で診断に有用なリンパ球表面抗原の発現パターンを見出した。さらに次世代シーケンサーを用いたレパトア解析を併用することにより患者数の多いアトピーから高 IgE 症候群を鑑別する方法を発見した。

### 5. 高IgE症候群の新規治療法の開発

高 IgE 症候群の根本的治療を目的として、造血幹細胞を対象とした遺伝子修復研究を行った。ヒト CD34 陽性細胞にターゲット遺伝子領域で特異的な DNA の 2 本鎖切断を起こす人工ヌクレアーゼ CRISPR-Cas9 発現プラスミドと修復されたターゲット遺伝子領域を持つアデノ・アデノ随伴ウイルスハイブリッドベクターを用いると高い効率で相同組み換えによる遺伝子修復を認めた。

## **1. Identification of the pathogenesis of hyper-IgE syndrome**

To identify a new causative genes for hyper-IgE syndrome, we investigate the genomic DNA from the patients without mutations in the reported causative genes of hyper-IgE syndrome; STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), TYK2 (Tyrosine kinase 2), DOCK8 (Dedicator of cytokinesis 8), PGM3 (Phosphoglucomutase 3) genes. In year 2016, we exome sequenced 33 patients. In all the patients, we obtained sufficient quality sequence data by evaluating the coverage and depth of the FASTQ file data obtained with Illumina Hiseq next generation sequencer.

## **2. Establishment of mouse models of hyper-IgE syndrome**

To investigate the molecular mechanism of hyper IgE syndrome, conditional knock-in mice expressing dominant negative (DN) STAT3 were established. In the mice, serum IgE levels were increased more than 100 times compared to wild-type littermate mice. These results revealed that the expression of DN mutants of STAT3 resulted in the same symptoms in mice as in humans.

## **3. Elucidation of the pathophysiology of hyper IgE syndrome with mouse models.**

To elucidate the pathophysiology of hyper IgE syndrome, we investigated model mice of hyper IgE syndrome. We first focused on atopic dermatitis, high serum IgE levels, *Staphylococcus aureus* infection, and osteoporosis. We found that the model mice developed high serum IgE levels, *Staphylococcus aureus* infection and, osteoporosis spontaneously but did not develop atopic dermatitis spontaneously.

## **4. Elucidation of the pathophysiology of hyper-IgE syndrome with patients samples.**

Hyper IgE syndrome is difficult to distinguish from severe atopic dermatitis because symptoms specific to this disease such as osteoporosis and characteristic facial appearance do not appear in infancy. Although a clinical scoring system has been proposed, it is not possible to discriminate hyper IgE syndrome from severe atopy with the scoring system. Thus, we tried to develop more sensitive method using 10-color FACS to evaluate lymphocyte surface antigens that is characteristic for hyper-IgE syndrome. We also developed a method to distinguish hyper-IgE syndrome from severe atopy with repertoire analysis using the next generation sequencer.

## **5. Development of a new therapeutic strategy for hyper-IgE syndrome**

Genomic repair was performed on hematopoietic stem cells to cure permanently hyper-IgE syndrome. Using the CRISPR-Cas9 expression plasmid, which is an genome editing nuclease that causes specific double-strand DNA break and the adeno-adeno-associated virus hybrid vector, homologous recombination was induced with high efficiency.

### Ⅲ 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 18 件、国際誌 40 件）

1. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR, Doffinger R, Baxendale H, Bernatoniene J, Edgar JD, Longhurst HJ, Ehl S, Speckmann C, Grimbacher B, Sediva A, Milota T, Faust SN, Williams AP, Hayman G, Kucuk ZY, Hague R, French P, Brooker R, Forsyth P, Herriot R, Cancrini C, Palma P, Ariganello P, Conlon N, Feighery C, Gavin PJ, Jones A, Imai K, Ibrahim MA, Markelj G, Abinun M, Rieux-Laucat F, Latour S, Pellier I, Fischer A, Touzot F, Casanova JL, Durandy A, Burns SO, Savic S, Kumararatne DS, Moshous D, Kracker S, Vanhaesebroeck B, Okkenhaug K, Picard C, Nejentsev S, Condliffe AM, Cant AJ. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, 139(2), 597-606.e4.
2. 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* 2017, 37(1), 85-91.
3. Yasue A, Kono H, Habuta M, Bando T, Sato K, Inoue J, Oyadomari S, Noji S, Tanaka E, Ohuchi H. Relationship between somatic mosaicism of Pax6 mutation and variable developmental eye abnormalities-an analysis of CRISPR genome-edited mouse embryos. *Sci Rep.* 2017 53. doi: 10.1038/s41598-017-00088w.
4. Hagiwara-Chatani N, Shirai K, Kido T, Horigome T, Yasue A, Adachi N, Hirai Y. Membrane translocation of t-SNARE protein syntaxin-4 abrogates ground-state pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Sci Rep.* 2017 7:39868. doi: 10.1038/srep39868.
5. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Uehara T, Mizuno Y, Hasegawa S, Ohga S, Nagao M, Igarashi M, Yajima S, Kusumoto Y, Onishi N, Sasahara Y, Yasumi T, Heike T, Hara T. PID-Infection Study Group.. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect.* 2016;73(4):358-368.
6. Koga Y, Oba U, Kato W, Ono H, Nakashima K, Takada H. A paediatric case of successful non-myeloablative bone marrow transplantation after azacitidine therapy for non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukaemia with monosomy 7. *Pediatr Transplant.* 2016;20(6):868-870.
7. Takada H, Ishimura M, Hara T. Insufficient immune reconstitution after allogeneic cord blood transplantation without chemotherapy conditioning in patients with SCID caused by CD3 $\delta$  deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(8):1131-1133.
8. Cui L, Takada H, Takimoto T, Fujiyoshi J, Ishimura M, Hara T. Immunoregulatory function of neonatal nucleated red blood cells in humans. *Immunobiology.* 2016;221(8):853-861.
9. Yamamoto H, Ishimura M, Ochiai M, Takada H, Kusuhara K, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Mitani K, Hara T. BTK gene targeting by homologous recombination using a helper-dependent adenovirus/adenovirus-associated virus hybrid vector. *Gene Ther.* 2016;23(2):205-213.
10. Takada H, Ishimura M, Takimoto T, Kohagura T, Yoshikawa H, Imaizumi M, Shichijyou K, Shimabukuro Y, Kise T, Hyakuna N, Ohara O, Nonoyama S, Hara T. Invasive Bacterial Infection in Patients with Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 4 Deficiency: Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(4):e2437.

11. Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y, Yamamoto K. Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2016 16:10.
12. Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Murakami N, Tanahashi Y, Suzuki K, Kato T, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Imai K, Nonoyama S, Takahashi Y, Kojima S. Successful T-cell reconstitution after unrelated cord blood transplantation in a patient with complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138(5), 1471-1473.e4.
13. Singh S, Rawat A, Suri D, Gupta A, Garg R, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Chan KW, Lau YL, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsui N, Ohara O. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016, 117(4), 405-411.
14. 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.* 2016, 58(10), 1076-1080
15. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato 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.* 2016, 138(6), 1672-1680.e10.
16. Elkaim E, Neven B, Bruneau J, Mitsui-Sekinaka K, Stanislas A, Heurtier L, Lucas CL, Matthews H, Deau MC, Sharapova S, Curtis J, Reichenbach J, Glastre C, Parry DA, Arumugakani G, McDermott E, Kilic SS, Yamashita M, Moshous D, Lamrini H, Otremba B, Gennery A, Coulter T, Quinti I, Stephan JL, Lougaris V, Brodzki N, Barlogis V, Asano T, Galicier L, Boutboul D, Nonoyama S, Cant A, Imai K, Picard C, Nejentsev S, Molina TJ, Lenardo M, Savic S, Cavazzana M, Fischer A, Durandy A, Kracker S.. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138(1), 210-218.
17. Rawat A, Imai K, Suri D, Gupta A, Bhisikar S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Singh S. Ataxia Telangiectasia Masquerading as Hyper IgM Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2016, 83(3), 270-1.
18. Umeda K, Adachi S, Horikoshi Y, Imai K, Terui K, Endo M, Mitsui T, Kato K, Koh K, Kajiwara R, Ito R, Otsuka Y, Inoue M, Ishii E, Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Transplant.* 2016,20(2),271-275
19. 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.* 2016,13;9:9.

20. Aoki Y, Miyawaki R, Imai K, Takagi M, Kajiwara M, Ishiwata Y, Yasuhara M, Morio T, Mizutani S, Tomizawa D. Haploidentical Bone Marrow Transplantation With Clofarabine and Busulfan Conditioning for a Child With Multiple Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016,38(1),e39-41
21. 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*. 2016,36(1),28-32
22. 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*. 2016, 26(1), 63-65.
23. 友田昂宏, 満生紀子, 岡野翼, 田中 (久保田) 真理, 宮本智史, 木村俊介, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 金兼弘和, 森尾友宏. ロタウイルスワクチン株の持続排泄を認めた重症複合免疫不全症 日本小児科学会雑誌. 2016, 11 (120), 1643-1648
24. 今井耕輔. B細胞シグナル伝達異常と原発性免疫不全症. 炎症と免疫 2016, 24 (6), 67-75
25. 池上 雄亮, 吉田 さやか, 堀田 有希, 田口 真輝, 大仲 雅之, 鈴木 里香, 橋本 直樹, 山下 基, 岡野 翼, 高島 健浩, 星野 顕宏, 今井 耕輔, 金兼 弘和, 森尾 友宏.  $\gamma$ グロブリン皮下注射が有効であった分類不能型免疫不全症の1例 奈良県総合医療センター医学雑誌 2016. 20 巻 1号;103-106
26. 岡本 圭祐, 今井 耕輔 【血球の増加と減少】 白血球 リンパ球減少症 小児内科 2016. 48 巻 7号 974-978
27. 木脇祐子, 手束真理, 小林大輔, 阿部志保, 森尾友宏, 今井耕輔, 北川昌伸. パラインフルエンザウイルス 3 型 (PIV3) 感染を契機として肺胞蛋白症を発症した完全型 DiGeorge 症候群の 1 剖検例 病理と臨床. 2016, 34 (6), 631-636.
28. 金兼弘和, 高島健浩, 今井耕輔. 原発性免疫不全症における診断のすすめ方 モダンメディア別冊. 2016, 62 (4), 130-137.
29. 今井耕輔. 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 (高 IgM 症候群) 小児内科. 2015. 11; 47 713-717.
30. 平本梨花, 大曾根眞也, 今村俊彦, 石田宏之, 高島健浩, 今井耕輔, 森尾友宏, 細井創. 臍帯血移植にて救命し得た、サイトメガトウイルス感染症合併重症複合型免疫不全症の一例 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016. 02; 52 (5): 449-453.
31. Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Naruto T, Minegishi Y, Oyadomari S, Noji S, Imoto I, Tanaka E. Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal the importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development. *Sci Rep*. 2016 Dec 5;6:38398. doi: 10.1038/srep38398.
32. Tanihara F, Takemoto T, Kitagawa E, Rao S, Do LT, Onishi A, Yamashita Y, Kosugi C, Suzuki H, Sembon S, Suzuki S, Nakai M, Hashimoto M, Yasue A, Matsuhisa M, Noji S, Fujimura T, Fuchimoto D, Otoi T. Somatic cell reprogramming-free generation of genetically modified pigs. *Sci Adv*. 2016 Sep 14;2(9):e1600803. doi: 10.1126/sciadv.1600803. eCollection 2016 Sep.
33. Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebnem Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD,

- French M, Blincoe AK, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stepensky P, Boztug K, Beier R, Ikinçioğullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways co-operate to regulate the differentiation of human CD4<sup>+</sup>T cells into distinct effector subsets. Cindy S Ma et al., *J Exp Med* 2016 213(8) 1589-1608
34. Minakawa S, Tanaka H, Kaneko T, Matsuzaki Y, Kono M, Akiyama M, Minegishi Y, Sawamura D. Hyper-IgE syndrome with a novel mutation of the STAT3 gene. *Clin Exp Dermatol* 2016 41(6) 687-689
  35. Takimoto T, Takada H, Ishimura M, Kirino M, Hata K, Ohara O, Morio T, Hara T. Wiskott-Aldrich syndrome in a girl caused by heterozygous WASP mutation and extremely skewed X-chromosome inactivation: A novel association with maternal uniparental isodisomy 6. *Neonatology* 2015;107(3):185-90.
  36. Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. Mitsuiki N, Yang X, Bartol SJ, Grosserichter-Wagener C, Kosaka Y, Takada H, Imai K, Kanegane H, Mizutani S, van der Burg M, van Zelm MC, Ohara O, Morio T. *Int J Hematol.* 2015;101(3):305-313.
  37. Yasutomi M, Yoshioka K, Mibayashi A, Tanizawa A, Imai K, Ohara O, Ohshima Y. Successful Myeloablative Bone Marrow Transplantation in an Infant With Wiskott-Aldrich Syndrome and Bacillus Calmette-Guerin Infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Nov;62(11):2052-2053
  38. 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 KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2015 Oct;160(2):255-260.
  39. 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.* 2015 Oct;136(4):1018-1024.
  40. 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.* 2015 Apr;35(3):280-288.
  41. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoening M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz Ö, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Güngör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015Apr;135(4):988-997.e6.
  42. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramírez-Alejo N, Kilic SS, El Baghdadi J, Nonoyama S, Mahdavian SA, Ailal F, Bousfiha A, Mansouri D, Nievas E, Ma CS, Rao G, Bernasconi A, Sun Kuehn H, Niemela J, Stoddard J, Deveau P, Cobat A, El Azbaoui S, Sabri A, Lim CK, Sundin M, Avery



- DT, Halwani R, Grant AV, Boisson B, Bogunovic D, Itan Y, Moncada-Velez M, Martinez-Barricarte R, Migaud M, Deswarte C, Alsina L, Kotlarz D, Klein C, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Cormier-Daire V, Rose-John S, Picard C, Hammarstrom L, Puel A, Al-Muhsen S, Abel L, Chaussabel D, Rosenzweig SD, Minegishi Y, Tangye SG, Bustamante J, Casanova JL, Boisson-Dupuis S. Human TYK2 deficiency: Mucobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*. 2015, 212(10), 1641-1662
43. Ma CS, Wong N, Rao G, Avery DT, Torpy J, Hambridge T, Bustamante J, Okada S, Stoddard JL, Deenick EK, Pelham SJ, Payne K, Boisson-Dupuis S, Puel A, Kobayashi M, Arkwright PD, Kilic SS, El Baghdadi J, Nonoyama S, Minegishi Y, Mahdavian SA, Mansouri D, Bousfiha A, Blincoe AK, French MA, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Smart JM, Fulcher DA, Cook MC, Phan TG, Stepensky P, Boztug K, Kansu A, İkinçioğullari A, Baumann U, Beier R, Roscioli T, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Casanova JL, Uzel G, Tangye SG. Monogenic mutations differentially affect the quality of T follicular helper cells in patients with human primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 136(4), 993-1006
44. Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, Alzahrani M, Al-Muhsen S, Halwani R, Ma CS, Wong N, Soudais C, Henderson LA, Marzouqa H, Shamma J, Gonzalez M, Martinez-Barricarte R, Okada C, Avery DT, Latorre D, Deswarte C, Jabot-Hanin F, Torrado E, Fountain J, Belkadi A, Itan Y, Boisson B, Migaud M, Arlehamn CS, Sette A, Breton S, McCluskey J, Rossjohn J, de Villartay JP, Moshous D, Hambleton S, Latour S, Arkwright PD, Picard C, Lantz O, Engelhard D, Kobayashi M, Abel L, Cooper AM, Notarangelo LD, Boisson-Dupuis S, Puel A, Sallusto F, Bustamante J, Tangye SG, Casanova JL. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science*. 2015 349(6248) 606-613.
45. 辻田 由喜, 今井耕輔, 野々山 恵章. PI3K 異常症および類縁疾患 小児内科. 2015. 11; 47 776-778.
46. 高島 健浩, 今井耕輔, 森尾友宏. DiGeorge 症候群 小児内科. 2015. 11; 47 702-704
47. 峯岸克行 原発性免疫不全症の原因遺伝子探索の新展開 医学のあゆみ 第1土曜特集 ヒト免疫学の新機軸 2015 252(1), 5-9
48. 峯岸克行 高 IgE 症候群 臨床免疫アレルギー科 2015 63(3), 251-253
49. 峯岸克行 小児内科 「小児疾患診療のための病態生理 2 改訂 5 版」 高 IgE 症候群 2015 47 増刊号 697-701
50. 峯岸克行 AD-HIES (Job's 症候群) 日本臨床 免疫症候群 III 2015 34 235-237
51. 峯岸克行 Comel-Netherton 症候群 日本臨床 免疫症候群 III 2015 34 238-239
52. 峯岸克行 PGM3 欠損症 日本臨床 免疫症候群 III 2015 34 240-241
53. Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T: Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant. *Pediatr Transplant*. 2014;18(6):E208-11.
54. Saikia B, Suri D, Goel S, Rawat A, Minz RW, Gupta A, Sharma S, Ohara O, Imai K, Nonoyama S, Sehgal S, Singh S. Hyper-IgE syndrome with a novel STAT3 mutation-a single center study from India. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 32(4):321-7

55. Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong X-F, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova J-L, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Leukoc Biol.* 2014 95(4):667–76.
56. Yasue A, Mitsui SN, Watanabe T, Sakuma T, Oyadomari S, Yamamoto T, Noji S, Mito T, Tanaka E. Highly efficient targeted mutagenesis in one-cell mouse embryos mediated by the TALEN and CRISPR/Cas systems. *Sci Rep.* 2014;4:5705.
57. 高島 健浩. 今井 耕輔,. 見逃しやすい免疫不全 ピンポイント小児医療 ヒト免疫担当細胞サブセット解析の標準化 小児内科. 2014. 10; 46 (10): 1539-1544
58. 峯岸克行 高 IgE 症候群の病態形成メカニズム 炎症と免疫 2014 22, 18-22

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Insufficient immune reconstitution after allogeneic cord blood transplantation without chemotherapy conditioning in patients with severe combined immunodeficiency caused by CD3d deficiency. (ポスター) Takada H, Ishimura M, Hara T: 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Sep. 21-24, 2016, Barcelona, Spain (国外)
2. Symposium: Primary immunodeficiency diseases associated with hematopoietic disorders: border between immunodeficiency and bone marrow failure. Curative treatment for primary immunodeficiency diseases: Hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy. (口頭) Takada H: 日本小児血液・がん学会 2016.12.15 東京 (国内)
3. 金兼弘和, 小野真太郎, 岡野翼, 星野顕宏, 柳町昌克, 浜本和子, 中沢洋三, 今井俊彦, 小沼正栄, 新妻秀剛, 笹原洋二, 辻本弘, 高木正俊, 今井耕輔, 森尾友宏. XIAP 欠損症に対する造血幹細胞移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017. 03. 04 島根(口頭) 国内
4. 西村聡, 星野顕宏, 松本和明, 小野真太郎, 田中真理, 足洗美穂, 満生紀子, 宮村能子, 橋井佳子, 磯田健志, 柳町昌克, 梶原道子, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. X連鎖性高 IgM 症候群に対する強度減弱前処理による造血細胞移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017. 03. 03 島根 (ポスター) 国内
5. 高木正稔, 松本和明, 西村聡, 田中真理, 宮本智史, 星野顕宏, 柳町昌克, 満生紀子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 梶原道子, 石渡泰芳, 瀧川加奈子, 前つかさ, 安原真人, 青木由貴, 宮澤大輔. 小児難治性血液腫瘍に対するクロファラビンおよびブスルファンを用いた前処置による血縁 HLA 半合致移植. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 2017. 03. 02 島根 (ポスター) 国内
6. 西村聡, 星野顕宏, 松本和明, 田中真理, 岡野翼, 和田泰三, 谷内江昭宏, 満生紀子, 柳町昌克, 梶原道子, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏 多彩な自己免疫疾患を合併した異型形質細胞による移植後リンパ増殖症の 1 例 (ポスター) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016. 12. 17 東京国内
7. 宮本智史, 田中真理, 山下基, 岡野翼, 満生紀子, 柳町昌克, 今井耕輔, 高木正稔, 梶原道子, 金兼弘和, 森尾友宏, 特異な形態を呈した  $\gamma/\delta$  T 細胞性リンパ腫/白血病の一例 (ポスター) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016. 12. 17 東京 国内
8. 田中真理, 高木正稔, 西村聡, 宮本智史, 星野顕宏, 満生紀子, 柳町昌克, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, TCF3-PBX1 (E2A-PBX1) 融合遺伝子を認めた B リンパ芽球性リンパ腫の一例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016. 12. 17. 東京 国内
9. 星野顕宏, 岡田賢, 吉田健一, 奥野友介, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 高木正稔, 今井耕輔, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 小川誠司, 小島勢二, 野々山恵章, 森尾友宏, 金兼弘和, IKZF1 体細胞変異による造血異常と自己免疫疾患 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016. 12. 16. 東京 国内

10. 松本和明, 西村聡, 星野顕宏, 田中真理, 山下基, 下村真毅, 北澤宏展, 渡邊健一郎, 森嘉生, 加藤環, 野々山恵章, 小田紘嗣, 小原收, 満生紀子, 柳町昌克, 梶原道子, 今井耕輔, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏, 風疹ウイルスワクチン株の持続感染を契機に診断した LIG4 欠損症に対し、非血縁者間骨髄移植を施行した一例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016. 12. 15. 東京 国内
11. 外山大輔, 山本将平, 藤田祥央, 小金澤征也, 秋山康介, 星野顕宏, 吉田健一, 満生紀子, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 小原收, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 小川誠司, 野々山恵章, 森尾友宏, 磯山恵一, IPEX 症候群に骨髄異形成症候群を合併した 15 歳男児例 (口頭) 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016. 12. 15. 東京 国内
12. 松田裕介, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 榎暁子, 岡本浩之, 和田泰三, 東馬智子, 谷内江昭宏, 田中桂輔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 39 歳時に初めて診断に至った CD40L 欠損症の一例 (ポスター) 第 48 回日本小児感染症学会学術集会 2016. 11. 19 岡山 国内
13. 岡本圭祐, 田中絵里子, 岡野翼, 多田憲正, 今井耕輔, 金兼弘和, 森雅亮, 森尾友宏, 小児期発症サルコイドーシスの 4 例 (口頭) 第 48 回日本小児感染症学会学術集会 2016. 11. 19 岡山 国内
14. Imai K. Hematopoietic stem cell transplantation for P`rimary. The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2016) 2016. 11. 11 THAILAND 国外
15. 加登翔太, 早川格, 半谷まゆみ, 関正史, 三谷友一, 今留謙一, 和田泰三, 澤田明久, 井上雅美, 今井耕輔, 樋渡光輝, 滝田順子. 臍帯血移植生着後に再燃を来した重症 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患の 1 例. (口頭) 第 22 回小児血液・SCT 研究会 2016. 10. 28 東京 国内
16. 小林千佳, 満生紀子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 高木正稔. Genetic alteration of Myeloid/NK cell precursor acute leukemia. (ポスター) 第 78 回日本血液学会学術集会 2016. 10. 13 横浜 国内
17. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency (ポスター) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London 国外
18. Imai K. Primary antibody deficiency in Japan: overview and P13K related disorders. (口頭) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London 国外
19. Kanegane H, Hoshino A, Takashima T, Yeh T-W, Okano T, Yamashita M, Imai K, Morio T. Selective dysregulation of Epstein Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation. (ポスター) XLP-WAS 2016 Symposium-London 2016.09.26 London 国外
20. Rojavin M, Kanegane H, Borte H, Imai K, Hubsch A, Jolles S. Analysis of Patient Treatment Satisfaction from Five Studies of HIZENTRA 20% Subcutaneous Immunoglobulin. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
21. Okano T, Watanabe E, Takashima T, Nishikawa T, Kawano Y, Tomoda T, Tanaka-Kubota M, Miyamoto S, Yeh T, Yamashita M, Tanaka K, Mitusiki N, Ohara O, Takagi M, Imai K, Kanegane H, Morio T. IGG1 Gammopathy in X-SCID Caused by Maternal T and B cell Engraftment. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
22. Moriya K, Tanita K, Ohnishi H, Niizuma H, Rikiishi T, Nishikomori R, Ishige T, Imai K, Kanegane H, Sasahara Y, Arakawa H, Kure S, Morio T.  $\Gamma$ B- $\alpha$  S32 Mutations Underly Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency Manifestations and Correlation with Immunological Parameters. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.23 Brcelona, Spain 国外
23. Jolles S, Rojavin M, Nelson Jr. R, Wasserman R.L, Borte M, Kanegane H, Imai K. Efficacy and Safety of HIZENTRA in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the US. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.23 Brcelona, Spain 国外
24. Schwab C, Gabrysch A, Hoshino M, Slatter M, Hayakawa S, Schubert D, Klemann C, Frede N, Salzer U, Speckmann C, Freiburger T, Lorenz H.M, Hauck F, Klobuch S, Zeissig S, Leichtner A, Van de Veerdonk F, Elemnto O, Giulino-Roth L, Duckers G, Niehues T, Alsina L, Deya-Martinez A, Kanderiva V, Fronkova E, Price C, Patino V, Blumberg R, Yesim Kucuk Z, Seneviratne S, Kanariou M, Lougaris V, Albert M, Giese T, Litzman J, Ehl S, Okada S, Imai K, Dybedai I, Tasken K, Wolff D, Warnatz K, Hambleton S, Arkwright P, Cant A, Kanegane H, Grimbacher B. The Clinical Spectrum and Treatment Options of 82 Individuals

- with CTLA-4 Deficiency. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
25. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Takagi M, Imai K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal Hematopoiesis and Autoimmunity in Humans with Germline IKZF1 Mutations. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
  26. Sekinaka Y, Mitsui N, Imai K, Yabe M, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Arai A, Yoshida K, Miyano S, Seiji K, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by Fanc Mutations. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
  27. L.A. Henderson, A.E. O'Connell, J.I. Chu, Y.N. Lee, S. Volpi, M. Armant, I.B. Barlan, A. Ozen, S. Baris, I.C. Hanson, J.M. Despotovic, A. Saitoh, T. Takachi, K. Imai, A. King, S. Arredondo, A. Galy, D.A. Williams, S.Y. Pai, L.D. Notarangelo. GENE THERAPY USING A SELF-INACTIVATING LENTIVIRAL VECTOR AMELIORATES T CELL RECEPTOR REPERTOIRE ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH WISKOTT-ALDRICH SYNDROME. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona Spain 国外
  28. T. Mizukami, M. Iwata-Okada, T. Nishimura, T. Kawai, M. Onodera, K. Imai, S. Nonoyama, O. Ohara, H. Nunoi. CLINICAL AND GENETIC PROFILES OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN JAPAN. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona Spain 国外
  29. S. Singh, A. Rawat, D. Suri, A. Gupta, R. Garg, B. Saikia, R. Minz, S. Sehga, K. Chan, Y. Lau, C. Kamae, K. Honma, N. Nakagawa, K. Imai, S. Nonoyama, K. Oshima, N. Mitsui, O. Ohara. SPECTRUM OF BTK GENE MUTATIONS IN A SINGLE-CENTRE COHORT OF X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA FROM NORTH INDIA. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) 2016.09.22 Barcelona Spain 国外
  30. Leiding J, Okada S, Shcherbina A, Abinun M, Pulsipher M, Hagin D, Linemans C, Sullivan K, Bunin N, Kilic S, De La Calle-Martin O, Roiman C, Aldave J.C, Iguchi A, Imai K, Ohkawa T, Gennery A, Slatter M, Ochs H, Mori T, Torgerson T. Hematopoietic Stem cell Transplantation in Patients with Gain of Function STAT1 Mutation. (ポスター) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
  31. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Tsujita Y, Mitsui N, Asano T, Sekinaka Y, Kanegane H, Yoshida K, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Takagi M, Morio T, Nonoyama S. Activated P13 Kinase Delta Syndrome (APDS)-Like Immunodeficiency Caused by PTEN Mutation. (口頭) 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 2016.09.22 Barcelona, Spain 国外
  32. 慶野大, 横須賀とも子, 杉山正伸, 宮川直将, 浜之上聡, 岩崎史記, 檜佐香織, 鹿間芳明, 今川智之, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 後藤裕明. CTLA4 ハプロ不全に対する移植後シクロフォスファミド併用 HLA1 アリル不一致非血縁者間骨髄移植. (口頭) 第7回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京 国内
  33. 川原勇太, 森本哲, 熊谷秀規, 多賀直行, 岡野翼, 今井耕輔. MHC class II 欠損症 (CIITA 欠損症) の1例. (口頭) 第7回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京 国内
  34. 今井耕輔. 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植. (口頭) 第7回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京 国内
  35. 足洗美穂, 金兼弘和, 今井耕輔, 木村菜美子, 陳菜穂, 岡野翼, 小野真太郎, 田中真理, 宮本智史, 小林千佳, 満生紀子, 青木由貴, 田中絵里子, 高木正稔, 森尾友宏. 低または無ガンマグロブリン血症 50 例に対する皮下注用人免疫グロブリン製剤導入. (口頭) 第7回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京 国内
  36. 岡本圭祐, 岡野翼, 田中絵里子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森雅亮, 和田泰三, 森尾友宏. サルコイドーシスと診断されていた慢性肉芽腫症の一例. (口頭) 第7回関東甲越免疫不全症研究会 2016.09.18 東京 国内
  37. 緒方昌平, 江波戸孝輔, 扇原義人, 坂東由紀, 石井正浩, 竹内恵美子, 上野浩生, 吉田健一, 小川誠司, 村松秀樹, 奥野友介, 小島勢二, 白石友一, 千葉健一, 宮野悟, 田中洋子, 林泰秀, 今井耕輔, 金兼弘

- 和, 森尾友宏. TNFAIP3 パプロ不全を認めた自己免疫性リンパ増殖症候群 1 男児例 (ポスター) 第 44 回日本臨床免疫学会総会 2016.09.08 東京 国内
38. 今井 耕輔, 皮膚所見から免疫不全症がわかるか? (口頭) 第 40 回日本皮膚科学会学術集会 2016.7.2 広島 国内
39. 今井 耕輔. 原発性免疫不全症の新生児スクリーニング: 世界の動向と社会的意義. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道 国内
40. 川田孝太, 江波戸孝輔, 扇原義人, 坂東由紀, 安藤寿, 緒方昌平, 石井正浩, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏. 炎症症状を示さず急激な呼吸不全を呈した JAK3 欠損症の 1 乳児例. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道 国内
41. 堀田有希, 吉田さやか, 田口真輝, 大仲雅之, 鈴木里香, 橋本直樹, 岡野翼, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏.  $\gamma$  グロブリン皮下投与により 2 年間良好な経過を得た X 連鎖型無  $\gamma$  グロブリン血症の一例. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.15 北海道 国内
42. 今井耕輔. 放射線感受性高 IgM 症候群原因遺伝子の同定. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
43. 扇原義人, 坂東由紀, 江波戸孝輔, 緒方昌平, 箕浦克則, 今井耕輔, 森尾友宏, 北野悦子, 北村肇, 石井正浩. 繰り返す肺炎球菌感染症から診断された先天性補体成分 C2 欠損症例. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
44. 小野真太郎, 久保田真理, 岡野翼, 足洗美穂, 宮本智史, 満生紀子, 今井耕輔, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏. 造血幹細胞移植により改善した XIAP 欠損症関連炎症性腸疾患. (ポスター) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
45. 浅野孝基, 岡田賢, 津村弥来, 小林正夫, 葉姿文, 今井耕輔, 森尾友宏, 関中佳奈子, 辻田由喜, 野々山恵章. Activated PI3K  $\delta$  syndrome における B 細胞での AKT の過剰リン酸化についての検討. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
46. 星野顕宏, 金兼弘和, 高島健浩, 森本哲, 川原勇太, 岡野翼, 山下基, 満生紀子, 今井耕輔, 森尾友宏. 部分的機能低下型 ZAP70 変異は EB ウイルスに対する免疫応答の異常をきたす. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
47. 今井耕輔, 上田耕一郎, 谷内昇一郎, 川原勇太, 森本哲, 野々山恵章. 本邦における WHIM 症候群 5 例の免疫学的検討. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
48. 鎌田亜希子, 石毛崇, 八木久子, 滝沢琢己, 荒川浩一, 河合朋樹, 今井耕輔. IKBA 遺伝子異常による無汗性外胚葉形成不全症の一例. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
49. 久保田真理, 小野真太郎, 岡野翼, 足洗美穂, 宮本智史, 満生紀子, 今井耕輔, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏. 原発性免疫不全症を基礎疾患とする肺胞蛋白症に対する造血幹細胞移植. (口頭) 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.05.14 北海道 国内
50. Imai K. HYPER-IGM SYNDROME DUE TO CSR DEFECTS-HOW TO TREAT ACCORDING TO GENETIC SUBTYPES?. (口頭) Asia Pacific Society For Immunodeficiencies 2016.04.27 Hong Kong 国外
51. Imai K. PIDJ AND PIER-PID DATABASE IN JAPAN FOR DOCTORS AND PATIENTS-HOW IT FACILITATES CARE AND RESEARCH?. (口頭) Asia Pacific Society For Immunodeficiencies 2016.04.27 Hong Kong 国外
52. Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki, Mitsui-Sekinaka K, Takashima T, Kanegane H, Nonoyama S. Broad Spectrum of Clinical Manifestations and Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese Patients with Activated P13KD Syndrome Type1. (口頭) ASPID Spring School 2016.05.01 HongKong 国外
53. 佐々木広和, 高村聡人, 川畑仁人, 今井耕輔, 森尾友宏, 上阪等. 多発性筋炎・皮膚筋炎症例の末梢血リンパ球サブセット解析. (ポスター) 第 113 回日本内科学会 2016.04.15 東京 国内
54. 岡野翼, 葉姿文, 久保田真理, 小野真太郎, 宮本智史, 足洗美穂, 小林千佳, 満生紀子, 青木由貴, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. droplet digital PCR(ddPCR)を用いた造血幹細胞移植キメリズム解析 (口頭) 第 38 回日本造血細胞移植学会総会 2016.03.05 名古屋 国内
55. Mikhail Rojavin, Hirokazu Kanegane, Michael Borte, Imai k, Alphonse P. Hubsch, Helena Soop, Stephen R. Jolles. Pooled Analysis of Patient Treatment Satisfaction from Five

- Hizentra Studies. (ポスター) 2016 AAAAI ANNUAL MEETING 2016.03.04 Los Angeles 国外
56. 長島彩子, 小野真太郎, 足洗美穂, 満生紀子, 今井耕輔, 高木正稔, 金兼弘和, 森尾友宏. 播種性 BCG 感染症の鑑別に苦慮した多発腫瘍合併慢性肉芽腫の 1 歳男児例. (口頭) 第 135 回小児血液腫瘍免疫懇話会 2016.02.19 東京 国内
  57. 星野顕宏, 金兼弘和, 森尾友宏, 今井耕輔, 高木正稔. 他. 免疫不全を伴った RAD50 異常症の一例. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  58. 岡田玲緒奈, 日野もえ子, 井上祐三郎, 奥主朋子, 藤田雄治, 下条直樹, 山下基, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. 他. ニューモシスチス肺炎を契機に 2 系統血球減少を伴う重症複合免疫不全症の診断に至り、造血幹細胞移植を施行した 10 歳女児例. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  59. 齋藤優実, 内山徹, 後藤文洋, 渡辺信之, 中澤裕美子, 河合利尚, 長田香代, 小野寺雅史, 今井耕輔. 他. 活性化 PI3Kdelta 症候群におけるラパマイシンによる T 細胞の制御. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  60. 關中佳奈子, 加藤環, 關中悠仁, 野々山恵章, 今井耕輔. 他. 軽度 T 細胞機能不全と NK 細胞数を呈し、エクソーム解析にて IL2RG 新規変異を同定した兄弟例. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  61. 山下基, 今井耕輔, 岡野翼, 田中圭輔, 葉姿汝, 星野顕宏, 金兼弘和, 森尾友宏. 他. 汎発性疣贅を呈し、IL2RG 遺伝子の synonymouse 変異によりスプライス異常をきたした  $\gamma$ C 欠損症の 16 歳男児例. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  62. 早川誠一, 岡田賢, 土居岳彦, 小林正夫, 星野顕宏, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. 他. CTLA-4 ハプロ不全による原発性免疫不全症の 9 例. (口頭) 日本免疫不全症研究会学術集会 2016.01.23 東京 国内
  63. 高木正稔, 今井耕輔, 朴今花, 山下基, 星野顕宏, 岡野翼, 金兼弘和, 松村秀樹, 奥野友介, 吉田健一, 上野浩生, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 小川誠司, 林泰秀, 小島勢二, 森尾友宏. 自己免疫性リンパ増殖症様疾患に対する全エクソーム解析の経験 Whole-exome analysis of autoimmune lymphoproliferative syndrome-like diseases. (ポスター) 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 2015.11.29 山梨 国内
  64. 小野真太郎, 金兼弘和, 我有茉希, 久保田真理, 足洗美穂, 宮本智史, 小林千佳, 満生紀子, 今井耕輔, 高木正稔, 梶原道子, 森尾友宏. 炎症性腸疾患を合併した XIAP 欠損症患者に対する骨髓移植成功例 Successful bone marrow transplantation in an XIAP-deficient patient associated with inflammatory bowel disease. (ポスター) 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 2015.11.29 山梨 国内
  65. 廣木遥, 岡野翼, 山下基, 足洗美穂, 宮本智史, 小林千佳, 青木由貴, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. Rituximab が奏功した X 連鎖リンパ増殖症候群 1 型の一例 Successful treatment by rituximab in a patient with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. (ポスター) 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 2015.11.29 山梨 国内
  66. 今井耕輔. 小児感染免疫領域に必要な診療支援ネットワーク PIDJ ネットワーク. (ポスター) 第 47 回日本小児感染症学会 2015.10.31 福島 国内
  67. 友田昂宏, 宮本智史, 久保田真理, 小野真太郎, 足洗美穂, 満生紀子, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 金兼弘和, 森尾友宏. 経口ロタウイルスワクチン株の持続排泄を認めた X 連鎖重症複合免疫不全症の一例. (ポスター) 第 47 回小児感染症学会 2015.10.31 福島 国内
  68. 今井耕輔. IgG サブクラス欠損を呈する原発性免疫不全症の診断と治療. (口頭) 第 47 回小児感染症学会 2015.10.31 福島 国内
  69. 今井耕輔. 免疫不全症における抗体産生異常の機序. (口頭) 今井耕輔. 第 43 回日本臨床免疫学会 2015.10.22 神戸国際会議場 国内
  70. 江川真希子, 今井耕輔, 満生紀子, 森尾友宏, 宮坂尚幸. 当院で経験した分類不能型免疫不全症の妊娠・出産に関する検討. (ポスター) 第 43 回日本臨床免疫学会 2015.10.22 神戸国際会議場 国内
  71. 小野真太郎, 金兼弘和, 我有茉希, 久保田真理, 足洗美穂, 宮本智史, 満生紀子, 今井耕輔, 高木正稔, 和田泰三, 松本和明, 田中絵里子, 森雅亮, 森尾友宏. 巨大脾臓と汎血球減少を認め、悪性リンパ腫との鑑別に苦慮したサルコイドーシスの一例 (ポスター)、第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2015.10.10 金沢 国内

72. 田中絵里子, 岡野翼, 今井耕輔, 小原収, 小田紘嗣, 森雅亮, 金兼弘和, 森尾友宏. 尿細管間質性腎炎を呈し NOD2 変異を認めた小児期サルコイドーシスの一例. (ポスター) 第 25 会日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2015. 10. 10 金沢 国内
73. 岡野翼, 金兼弘和, 小野真太郎, 足洗美穂, 小林千佳, 星野顕宏, 満生紀子, 青木由貴, 高木正稔, 今井耕輔, 森尾友宏. XIAP 欠損症に伴う炎症性腸疾患. (ポスター) 第 25 会日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2015. 10. 10 金沢 国内
74. 加藤環, 釜江智佳子, 高島健浩, 今井耕輔, 小原収, 野々山恵章. 次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症の迅速遺伝子診断法の確立. (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 9. 27 東京 国内
75. 西田豊, 鎌田亜希子, 石毛崇, 八木久子, 滝沢琢己, 荒川浩一, 河合朋樹, 今井耕輔, 河合利尚. IKBA 遺伝子異常による無汗性外胚葉形成不全症の一例. (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京 国内
76. 岡野翼, 渡辺恵理, 西川拓郎, 友田昂宏, 久保田真理, 宮本智史, 高島健浩, 満生紀子, 高木正稔, 今井耕輔, 金兼弘和, 河野嘉文, 森尾友宏. 肝脾腫・高 IgG 血症を呈した 9 ヶ月男児 (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京 国内
77. 扇原義人, 緒方昌平, 江波戸孝輔, 坂東由紀, 北野悦子, 北村肇, 今井耕輔, 森尾友宏. 先天性補体 C2 欠損症と考えられる 1 例. (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京 国内
78. 高木正稔, 今井耕輔, 朴今花, 山下基, 星野顕宏, 岡野翼, 金兼弘和, 村松秀城, 奥野友介, 吉田健一, 上野浩生, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 小川誠司, 林泰秀, 小島勢二, 森尾友宏. 自己免疫性リンパ増殖性 (ALPS) 様疾患に対する全エクソン解析. (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京 国内
79. 檜佐香織, 鹿間芳明, 野村滋, 今川智之, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏. 肉芽腫性病変合併の CVID として治療を行っていた CTLA4 遺伝子異常症の 1 例. (口頭) 第 6 回関東甲越免疫不全症研究会 2015. 09. 27 東京 国内
80. 今井耕輔. 免疫不全症マスキングの可能性 (口頭) 第 42 日本マスキング学会 2015. 08. 21 東京 国内
81. 小林千佳, 松本和明, 青木由貴, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 森尾友宏. 毛細血管拡張性運動失調症の時に発症したサイトメガロウイルス脳炎. (ポスター) 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015. 04. 19 大阪 国内
82. 今井耕輔. 臨床における遺伝子診断の実際 “原発性免疫不全症解析の現場から (口頭)”. 東京医科歯科大学・ソニー包括連携プログラム 2014 年度クリニカルサミット第 1 回研究会 2014. 12. 12 国内
83. 今井耕輔. 皮下注用免疫グロブリン製剤ハイゼントラによる 免疫グロブリン補充療法. (口頭) 第 56 回小児血液・がん学会 2014. 11. 28 岡山 国内
84. 岡野翼, 高島健浩, 山下基, 宮本智史, 青木由貴, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 和田泰三, 谷内江昭宏, 森尾友宏. アトピー性皮膚炎とミルクアレルギーを疑われ重症感染症を繰り返した乳児例. (口頭) 第 5 回関東甲越免疫不全症研究会 2014. 09. 21 東京 国内
85. Rogdi disrupted mice showed amelogenesis imperfecta-like phenotype. 展示, Mitsui SN, Yasue A, Horiuchi S, Oyadomari S and Tanaka E, 95<sup>th</sup> Internal Association for Dental Research, 2017/03/22-25, San Francisco, U.S.A. 国外
86. In vivo DNA deletion assay of Msx1 gene in mice using CRISPR/Cas system. 展示, Yasue A, Mitsui SN, Arai D, Oyadomari S, Tanaka E, JOINT MEETING of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists, 2017/03/15-18, Kiel, Germany. 国外
87. 多数歯欠損症 -原因遺伝子探索と in vivo 機能解析-, 口演, 泰江章博, 第 75 回日本矯正歯科学会, アスティとくしま, 2016/11/07, 国内
88. Detection of small deletion in PAX9 gene in a Japanese family with oligodontia by combined targeted resequencing and quantitative PCR analysis. 展示, Yasue A, Naruto T, Mitsui SN, Kohmoto T, Imoto I and Tanaka E, 12<sup>th</sup> International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, 2016/06/13-18, Porvoo, Finland. 国外

89. Conserved C-terminal domain of MSX1 is essential for tooth development. 展示, Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Naruto T, Oyadomari S, Noji S, Imoto I, Tanaka E, 12<sup>th</sup> International Conference on Tooth Morphogenesis and Differentiation, 2016/06/13-18, Porvoo, Finland. 国外
90. Study of Pax6-deficient mosaic mice generated by the CRISPR/Cas system. 展示, Yasue A, Hitomi K, Bando T, Ishimaru Y, Inoue J, Watanabe T, Oyadomari S, Noji S, Mito T, Ohuchi H and Tanaka E, 第48回日本発生生物学会, つくば国際会議場, 2015/06/02-05, 国内
91. Mutation affecting the C-terminal of MSX1 causes non-syndromic tooth agenesis. 展示, Mitsui SN, Yasue A and Tanaka E, 93<sup>rd</sup> Internal Association for Dental Research, 2015/03/11-14, Boston, U.S.A. 国外
92. Highly efficient targeted mutagenesis in one-cell mouse embryos mediated by TALEN and CRISPR/Cas systems. ポスター, Yasue A, Mitsui SN, Watanabe T, Sakuma T, Oyadomari S, Yamamoto T, Noji S, Mito T and Tanaka E, The X meeting for Spanish Society for Developmental Biology, 2014/10/ 13-15, Madrid, Spain. 国外
93. CRISPR/Cas システムによる *Pax6* 遺伝子破壊マウスの解析. 展示, 河野仁美、泰江章博、石丸善康、井上順治、渡辺崇仁、板東哲哉、親泊政一、野地澄晴、三戸太郎、山本卓、田中栄二、大内淑代第 37 回日本分子生物学会, パシフィコ横浜, 2014/11/25-27, 国内
94. Molecular pathogenesis of hyper-IgE syndrome. The 26th Hot Spring Harbor International Symposium Trans-Omics: New Approaches in Biology and Medicine. Nov. 3, 2016 国内
95. Dysregulated IgE response in a mouse model of hyper-IgE syndrome attributed to B cell-intrinsic abnormality caused by Stat3 mutation. Nishikawa Y, Wada T, Minegishi Y. The 45th annual meeting of the Japanese society for immunology (Ginowan) 2017/12/03-12/5, 国内
96. Basophil promote oxazolone-induced atopic dermatitis in mouse model of hyper-IgE syndrome. Wada T, Nishikawa Y, Minegishi Y. The 45th annual meeting of the Japanese society for immunology. The 45th annual meeting of the Japanese society for immunology (Ginowan) 2017/12/03-12/5, 国内
97. Minegishi Y “Molecular mechanisms and therapeutic approaches of hyper-IgE syndrome” The 4th Bizan Immunology symposium Jan 29-30 2015 Tokushima University Fujii Memorial Hall (Tokushima) 国内
98. Nishikawa Y, Minegishi Y “Dysregulation of IgE homeostasis in hyper-IgE syndrome.” The third Bizan Immunology symposium Jan 29-30, 2015 Tokushima University Fujii Memorial Hall (Tokushima) 国内
99. Minegishi Y “Molecular pathogenesis of hyper IgE syndrome “ The third Bizan Immunology symposium Feb 13-14, 2014 Tokushima 国内
100. Saito M, Karasuyama H, Minegishi Y, “A molecular mechanism underlying atopic dermatitis in hyper-IgE syndrome” American Academy of Allergy Asthma Immunology Feb28-March 4<sup>th</sup>, 2014, San Diego, USA
101. Wada T, Saito M, Nishikawa Y, Minegishi Y Analysis of the mechanisms of the susceptibility to staphylococcus infection in a mouse model of Hyper-IgE syndrome. The 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology 2014. 12.10-12.12, Kyoto 国内
102. Specific DSB induction to *STAT3* mutations by CRISPR/Cas9 Minegishi S, Urabe K, Inoue F, Minegishi Y Keystone symposium “Precision Genome Engineering and Synthetic Biology, Big Sky MN, USA Jan 11-16, 2015 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 患者相談会, 高田英俊, 九州地区免疫不全症研究会, 2016/7/2, 国内.

(4) 特許出願