

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) 原発性免疫不全症の診断困難例に対する新規責任遺伝子の同定と病態解析  
(英語) Identification and clarification of genetic etiologies in undiagnosed patients with primary immunodeficiency syndrome
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (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 講師 岡田 賢  
(英語) Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Lecturer, Satoshi Okada
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 分担課題名： (日本語) 変異未同定のエクソームデータの集積と、その横断的解析  
(英語) Accumulation and cross-section analysis of the exome data.
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 小原 収  
(英語) Department of Technology Development, Kazusa DNA Research Institute, Deputy director, Osamu Ohara
- 分担研究 開発課題名： (日本語) CVID 患者における発症分子基盤と病態の解明  
(英語) Clarification of pathogenesis and molecular basis of CVID.
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 今井 耕輔  
(英語) Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University, Associate professor, Kohsuke Imai

分担研究 (日本語) CID 患者における発症分子基盤と病態の解明  
分担課題名: (英語) Clarification of pathogenesis and molecular basis of CID.  
補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章  
所属 役職 氏名: (英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

分担研究 (日本語) HIES 患者における発症分子基盤と病態の解明  
開発課題名: (英語) Clarification of pathogenesis and molecular basis of HIES.

研究開発分担者 (日本語) 峯岸 克行  
所属 役職 氏名: (英語) Division of Molecular Medicine, Institute for Genome Research, The University of Tokushima, Professor, Minegishi Yoshiyuki

分担研究 (日本語) 疾患特異的 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いた変異修復 iPS 細胞の作製・解析  
分担課題名: (英語) Establishment of disease specific iPS cells and genome editing based repairing of the disease causing mutations.

研究開発分担者 (日本語) 齋藤 潤  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Application, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Associate professor, Megumu Saito

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 1) エクソーム配列データの再解析

研究開発分担者の野々山恵章、今井耕輔の協力のもとに、エクソーム配列データをかずさ DNA 研究所 (研究開発分担者: 小原 収) に集約化し、それらを再解析することで高感度に有害変異を抽出する試みを行った。並行して原発性免疫不全症患者のエクソーム解析を行い、責任遺伝子の検索を行った。これまでに約 100 例のエクソーム配列データの集約化が終了している。それらのエクソームデータの解析により新規責任遺伝子候補 (5 遺伝子) を同定しており、それらの機能解析を行うとともに、一部で疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行った。

### 2) STAT1 遺伝子異常による原発性免疫不全症の解析

a) 小原 収 藤木亮次 (かずさ DNA 研究所) と共同研究で、網羅的アラニンスキャニングを用いて、STAT1 遺伝子変異の機能を高精度に予想できる参照データベースの作成に成功した。作成したデータベースを用いて既知の STAT1 変異を検討したところ、LOF 変異との一致率は 100%、GOF 変異との一致率は 78.1%であった。この結果は、変異のタンパクへの影響を推測する従来のコンピューターアルゴリズムと比較しても格段に良好な結果と考えられた。STAT1 はその活性状態により 2 つ

の二量体 (antiparallel dimer: 不活性型, parallel dimer: 活性型) を呈することが知られている。本研究により、機能獲得型のアラニン置換体が antiparallel dimer の二量体接合面に集中して存在していることが判明し、antiparallel dimer の形成を障害する変異は機能獲得型変異になることを明らかとした。さらに、MSMD 家系例の解析により、CCD に存在する新規ヘテロ接合性変異 (E157K) を同定し、詳細な機能解析により E157K 変異が antiparallel dimer を安定化することで機能喪失型変異になることを証明した。以上のことより、antiparallel dimer を安定化する変異が機能喪失型変異に、不安定化させる変異が機能獲得型変異になることを提唱した。研究成果を The Journal of Allergy and Clinical Immunology (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.035) に報告し、AMED のホームページでプレスリリースを行った ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20161220-02.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20161220-02.html))。

- b) 小原 収, 藤木亮次 (かずさ DNA 研究所) と共同研究で、慢性皮膚粘膜カンジダ症患者における STAT1 の好発変異である R274Q 変異の詳細な機能解析を行った。研究成果は The Journal of Biological Chemistry (DOI: 10.1074/jbc.M116.753848) に報告し、AMED から資金を受けている旨を acknowledge した。

### **3) PI3K 関連異常症の病態解析**

研究開発分担者の野々山恵章、今井耕輔、小原 収との共同研究により、原発性免疫不全症の新しい原因遺伝子 PTEN を同定した。PTEN のヘテロ接合性遺伝子異常を有する患者は、Activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome (APDS) に類似した症状を発症し、APDS 患者と同様に AKT リン酸化の亢進が疾患の背景に存在することを明らかとした。研究成果を The Journal of Allergy and Clinical Immunology (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055) に報告し、AMED のホームページでプレスリリースを行った ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20160714.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20160714.html))。

## **1) Analysis and re-analysis of exome sequencing data from patients with primary immunodeficiencies**

In collaboration with Shigeaki Nonoyama (Department of Pediatrics, National Defense Medical College) and Kohsuke Imai (Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University), we consolidated approximately 100 exome sequencing data obtained from patients with primary immunodeficiencies (PIDs) in Kazusa DNA Research Institute (collaboration with Osamu Ohara) and re-analyzed them systematically to identify disease causing mutations. Simultaneously, we performed exome sequence to investigate genetic etiology of patients with PIDs. Though the analysis, we succeeded to identify potentially pathogenic variants in five new genes. We are thus investigating these variants functionally and are trying to establish iPS cells obtained from the patients.

## **2) Analysis of PIDs associate with pathogenic mutations in STAT1**

- a) In collaboration with Osamu Ohara and Ryoji Fujiki (Kazusa DNA Research Institute), we established mutation reference database of STAT1 by performing systemic alanine scanning based functional assay of coiled-coil domain (CCD) and DNA-binding domain (DBD) of STAT1. This database successfully estimated known 78.1% of gain-of-function (GOF) and 100% of loss-of-function (LOF) mutations located in CCD and DBD (CCD/DBD) of STAT1. STAT1 is known to form two type of homodimer; antiparallel dimer (non-activated form) and parallel dimer (activated form). Curiously, we found that GOF alanine mutants occurred at the interface of the antiparallel STAT1 dimer, suggesting that they destabilize this dimer. This assay also precisely predicted the impact of two hypomorphic and dominant-negative mutations, E157K and G250E, in CCD of STAT1 that we found in two unrelated MSMD patients. The results published in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.035). A press release was performed on the website of AMED ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20161220-02.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20161220-02.html))
- b) In collaboration with Osamu Ohara and Ryoji Fujiki, we performed detailed functional assay of R274Q STAT1 mutation that is a common mutation in patients with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC). The results published in *The Journal of Biological Chemistry* (DOI: 10.1074/jbc.M116.753848). We acknowledged funding from AMED in this manuscript.

## **3) Analysis of PIDs due enhanced PI3K activity**

In collaboration with Shigeaki Nonoyama, Kohsuke Imai and Osamu Ohara, we succeeded to identify a new genetic etiology of PIDs associate with heterozygous mutation in *PTEN*. Mutations in *PTEN* have been previously identified in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. However, we identified that patients with *PTEN* heterozygote not only develop PTEN hamartoma tumor syndrome, but also suffer from immunological problems which resemble to activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome (APDS). We also identified that *PTEN* mutated patients show enhanced AKT phosphorylation, as well as patients with APDS. These results published in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055). A press release was performed on the website of AMED ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20160714.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20160714.html))

### 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 0 件、国際誌 19 件）

1. Toubiana J, Okada S, Hiller J, Oleastro M, Lagos Gomez M, Aldave Becerra JC, Ouachée-Chardin M, Fouyssac F, Girisha KM, Etzioni A, Van Montfrans J, Camcioglu Y, Kerns LA, Belohradsky B, Blanche S, Bousfiha A, Rodriguez-Gallego C, Meyts I, Kisand K, Reichenbach J, Renner ED, Rosenzweig S, Grimbacher B, van de Veerdonk FL, Traidl-Hoffmann C, Picard C, Marodi L, Morio T, Kobayashi M, Lilic D, Milner JD, Holland S, Casanova JL, Puel A. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype: an international survey of 276 patients from 169 kindreds. *Blood*. 2016, 127, 3154-64
2. 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, Ikinciogullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. *J Exp Med*. 2016, 213, 1589-608
3. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138, 1672-1680.e10
4. Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, Baghdadi JE, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Puel A, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate loss- or gain-of-function variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, [Epub ahead of print]
5. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, [Epub ahead of print]
6. Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY, Migaud M, Hauck F, Al Ali A, Cyrus C, Vatte C, Patiroglu T, Unal E, Ferneiny M, Hyakuna N, Nepesov S, Oleastro M, Ikinciogullari A, Dogu F, Asano T, Ohara O, Yun L, Della Mina E, Bronnimann D, Itan Y, Gothe F, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Tahuil N, Aytakin C, Salhi A, Al Muhsen S, Kobayashi M, Toubiana J, Abel L, Li X, Camcioglu Y, Celmeli F, Klein C, AlKhater SA, Casanova JL, Puel

- A. Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016, 113, E8277-E8285
7. Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 2016, 5, e114
  8. Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O. Molecular Mechanism and Structural Basis of Gain of Function of STAT1 Caused by Pathogenic R274Q Mutation. *J Biol Chem. J Biol Chem*. 2017, [Epub ahead of print]
  9. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):447-459.
  10. Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki N, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2016 Nov 2;6:35680.
  11. Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK\*. A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. *Int J Hematol*. 2016 Dec;104(6):647-660.
  12. Saito MK, Niwa A. Hematological disorders. In: Fukuda K (ed), *Human iPS cells in disease modeling*, New York: Springer; 2016. 69-81.
  13. 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, 138:210-218.
  14. Cantaert T, Schickel J, Bannock, Ng Y, Massad C, Delmotte F, Yamakawa N, Glauzy S, Chamberlain N, Kinnunen T, Menard L, Lavoie A, Walter J, Notarangelo L, Bruneau J, Al-Herz W, Kilic S, Ochs H, Cunningham-Rundles C, Burg M, Kuijpers T, Kracker S, Kaneko H, Sekinaka Y, Nonoyama S, Durandy A, and Meffre E. Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint. *J Clin Invest*. 2016, 126: 4289-4302.
  15. 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: 687-689.
  16. 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 Nov;138(5):1471-1473.e4.

17. 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, Mitsuiki N, Ohara O. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Oct;117(4):405-411.
18. Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsuiki 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 Oct;58(10):1076-1080

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD, ポスター, Satoshi Okada, Reiko Kagawa, Ryoji Fujiki, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi, Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies (Hong Kong), 2016/4/30, 国外
2. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss- or gain-of-function nature of variants, ポスター, Satoshi Okada, Ryoji Fujiki, Reiko Kagawa, Miyuki Tsumura, Xiaofei Kong, Sonoko Sakata, Shiho Nishimura, Zenichiro Kato, Hidenori Ohnishi, Yuval Itan, Stéphanie Boisson-Dupuis, Jacinta Bustamante, Jean-Laurent Casanova, Osamu Ohara, and Masao Kobayashi, 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies (Barcelona), 2016/9/22, 国外
3. Monocytic cell lines established from patient specific iPS cells serve a versatile platform for phenotype-based compound screening, 口頭, Megumu Saito, 欧州リウマチ学会 (London), 2016/6/10, 国外
4. Decoding the pathophysiology of immunological disorders using human iPS cells, 口頭, Megumu K. Saito, JAPAN-SPAIN JOINT WORKSHOP ON NANOMEDICINE RESEARCH (Madrid), 2016/12/1, 国外
5. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome (APDS)-like immunodeficiency caused by PTEN mutation. ポスター, Kanako Mitsui-Sekinaka, Kohsuke Imai, Satoshi Okada, and Shigeaki Nonoyama. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2016) (Barcelona), 2016/9/22-23, 国外.
6. STAT1 機能獲得型変異を有する原発性免疫不全症患者の臨床症状の国際調査, ポスター, 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫, 第44回日本臨床免疫学会(東京), 2016/9/9, 国内
7. International survey of clinical manifestations of patients with STAT1 gain-of-function mutation, ポスター, 岡田賢, 津村弥来, 西村志帆, 坂田園子, 香川礼子, Julie Toubiana, Anne Puel, Jean-Laurent Casanova, 小林正夫, 第78回日本血液学会(横浜), 2016/10/13, 国内

8. Primary immunodeficiency associate with functional defect of ROR $\gamma$ T, 口頭, Satoshi Okada, Janet Markle, Anne Puel, Masao Kobayashi, Jean-Laurent Casanova, The 39th Annual Meeting of the Molecular Biology (横浜) , 2016/12/1, 国内
9. Hematopoietic stem cell transplantation for Primary Immunodeficiency, 口演, Imai K, The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR 2016) (Thailand), 2016/11/11, 国外
10. Kanegane H.Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency, シンポジウム・ワークショップ・パネル, Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Takagi M, Imai K, Morio T, XLP-WAS 2016 Symposium-London (London), 2016/9/26, 国外
11. Primary antibody deficiency in Japan: overview and P13K related disorders, 口頭, Imai K, XLP-WAS 2016 Symposium-London (London), 2016/9/26, 国外
12. Selective dysregulation of Epstein Barr virus infection in hypomorphic ZAP70 mutation, シンポジウム・ワークショップ・パネル, Kanegane H, Hoshino A, Takashima T, Yeh T-W, Okano T, Yamashita M, Imai K, Morio T. XLP-WAS 2016 Symposium-London (London), 2016/9/26, 国外
13. Analysis of Patient Treatment Satisfaction from Five Studies of HIZENTRA 20% Subcutaneous Immunoglobulin, ポスター, Rojavin M, Kanegane H, Borte H, Imai K, Hubsch A, Jolles S. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona) , 2016/9/22, 国外
14. IGG1 Gammopathy in X-SCID Caused by Maternal T and B cell Engraftment, 口頭, 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., 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona) , 2016/9/22, 国外
15. IkBa S32 Mutations Underly Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency Manifestations and Correlation with Immunological Parameters, ポスター, 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. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Barcelona) , 2016/9/23, 国外
16. Efficacy and Safety of HIZENTRA in Patients with Primary Immunodeficiency in Japan, Europe, and the US, ポスター, Jolles S, Rojavin M, Nelson Jr. R, Wasserman R.L, Borte M, Kanegane H, Imai K, 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Barcelona) , 2016/9/23, 国外
17. The Clinical Spectrum and Treatment Options of 82 Individuals with CTLA-4Deficiency, 口頭, 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., 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona) , 2016/9/22, 国外
18. Abnormal Hematopoiesis and Autoimmunity in Humans with Germline IKZF1 Mutations, 口頭, 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., 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  19. Common Variable Immunodeficiency Caused by Fanc Mutations, 口頭, Sekinaka Y, Mitsuiki 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. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  20. GENE THERAPY USING A SELF-INACTIVATING LENTIVIRAL VECTOR AMELIORATES T CELL RECEPTOR REPERTOIRE ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH WISKOTT-ALDRICH SYNDROME, ポスター, 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., 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  21. CLINICAL AND GENETIC PROFILES OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN JAPAN, ポスター, T. Mizukami, M. Iwata-Okada, T. Nishimura, T. Kawai, M. Onodera, K. Imai, S. Nonoyama, O. Ohara, H. Nunoi. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  22. SPECTRUM OF BTK GENE MUTATIONS IN A SINGLE-CENTRE COHORT OF X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA FROM NORTH INDIA, ポスター, 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. Mitsuiki, O. Ohara. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  23. Hematopoietic Stem cell Transplantation in Patients with Gain of Function STAT1 Mutation., ポスター, 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, Morio T, Torgerson T. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  24. HYPER-IGM SYNDREOMS DUE TO CSR DEFECTS-HOW TO TREAT ACCORDING TO GENETIC SUBTYPES?, 口頭, Imai K., Asia Pacific Society For Immunodeficiencies (Hong Kong), 2016/4/27, 国外
  25. PIDJ AND PIER-PID DATABASE IN JAPAN FOR DOCTORS AND PATIENTS-HOW IT FACILITATES CARE AND RESEARCH?, 口頭, Imai K, Asia Pacific Society For Immunodeficiencies (Hong Kong), 2016/4/27, 国外

26. Broad Spectrum of Clinical Manifestations and Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese Patients with Activated P13KD Syndrome Type1, 口頭, Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki, Mitsui-Sekinaka K, Takashima T, Kanegane H, Nonoyama S. ASPID Spring School (Hong Kong), 2016/5/1, 国外
27. Dysregulated IgE response in a mouse model of hyper-IgE syndrome attributed to B cell-intrinsic abnormality caused by Stat3 mutation. 口演, Nishikawa Y, Wada T, Minegishi Y. The 45th annual meeting of the Japanese society for immunology (Ginowan), 2017/12/3-5, 国内
28. Basophil promote oxazolone-induced atopic dermatitis in mouse model of hyper-IgE syndrome. 口演, 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), 2017/12/3-5, 国内
29. iPS細胞をもちいた自己炎症性疾患の病態解析, 口頭, 齋藤潤, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜), 2016/4/21, 国内
30. Defined laminin matrices を用いた多能性幹細胞からの血管内皮細胞分化, 口頭, 齋藤潤, マトリクソーム科学(ニッピ)寄附研究部門 開設記念シンポジウム(大阪), 2016/6/2, 国内
31. 疾患iPS細胞を用いた血液・免疫難病の病態解析と創薬へ向けた研究, 口頭, 齋藤潤, 第37回 日本炎症・再生医学会(京都), 2016/6/16, 国内
32. 自己炎症性疾患の iPS細胞を用いた解析, 口頭, 齋藤潤, 第37回 日本炎症・再生医学会(京都), 2016/6/17, 国内
33. iPS細胞を用いた 先天性免疫疾患の解析について, 口頭, 齋藤潤, 第14回 iPS細胞・再生医学研究会(京都), 2016/7/1, 国内
34. 疾患特異的iPS細胞樹立のための 基盤形成事業について, 口頭, 齋藤潤, 東京女子医科大学 公開シンポジウム「自閉症・発達障害の成因解明と将来の治療に向けて」(東京), 2017/1/7, 国内
35. iPS 細胞の医学応用へ向けた研究の現状について, 口頭, 齋藤潤, 京都私立病院協会講演会(京都), 2017/1/24, 国内
36. 疾患特異的iPS細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析と創薬に向けたアプローチ, 口頭, 齋藤潤, 愛媛大学プロテオサイエンスセンターシンポジウム(愛媛), 2017.02.11, 国内
37. XIAP 欠損症に対する造血幹細胞移植. 口演, 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. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017/3/4, 島根, 国内
38. 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, 口演, 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. 第 39 回 日本造血細胞移植学会総会(島根), 2017/3/3, 国内

39. 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. 口演, 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. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会 (島根), 2017/3/2, 国内
40. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/17, 国内
41. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/17, 国内
42. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/17, 国内
43. IKZF1 体細胞変異による造血異常と自己免疫疾患, 口頭, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/16, 国内
44. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/15, 国内
45. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/15, 国内
46. 39 歳時に初めて診断に至った CD40L 欠損症の一例, ポスター, 松田裕介, 小泉瑛子, 村岡正裕, 白橋徹志郎, 梅暁子, 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, 第 48 回 日本小児感染症学会学術集会 (岡山), 2016/11/19, 国内
47. 小児期発症サルコイドーシスの 4 例, 口頭, 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, 第 48 回日本小児感染症学会学術集会 (岡山), 2016/11/19, 国内
48. 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, 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, 第 22 回 小児血液・SCT 研究会 (東京), 2016/10/28, 国内
49. Genetic alteration of Myeloid/NK cell precursor acute leukemia, ポスター, 小林千佳, 満生紀子, 今井耕輔, 金兼弘和, 森尾友宏, 高木正稔, 第 78 回 日本血液学会学術集会 (横浜), 2016/10.13, 国内

50. 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, 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. 第 7 回 関東甲越免疫不全症研究会 (東京), 2016/9/18, 国内
51. MHC class II 欠損症 (CIITA 欠損症) の 1 例, 口頭, 川原勇太, 森本哲, 熊谷秀規, 多賀直行, 岡野翼, 今井耕輔, 第 7 回 関東甲越免疫不全症研究会 (東京), 2016/9/18, 国内
52. 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植, 口頭, 今井耕輔, 第 7 回 関東甲越免疫不全症研究会 (東京), 2016/9/18, 国内
53. 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, 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, 第 7 回 関東甲越免疫不全症研究会 (東京), 2016/9/18, 国内
54. 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, 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, 第 7 回 関東甲越免疫不全症研究会 (東京) 2016/9/18, 国内
55. 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, 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, 第 44 回 日本臨床免疫学会総会 (東京), 2016/9/8, 国内
56. 皮膚所見から免疫不全症がわかるか?, 口頭, 今井耕輔, 第 40 回 日本皮膚科学会学術集会 (広島), 2016/7/2, 国内
57. 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, 今井耕輔, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/15, 国内
58. 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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/15, 国内
59.  $\gamma$  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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/15, 国内
60. 放射線感受性高 IgM 症候群原因遺伝子の同定, 口頭, 今井耕輔, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
61. 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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
62. 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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
63. 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, 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. 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内

64. 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, 星野頭宏, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
65. 本邦における WHIM 症候群 5 例の免疫学的検討, 口頭, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
66. 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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
67. 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, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
68. 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, 佐々木広和, 高村聡人, 川畑仁人, 今井耕輔, 森尾友宏, 上阪等, 第 113 回 日本内科学会 (東京), 2016/4/15, 国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 齋藤潤, 患者さんの細胞で病気を調べる, NHK文化センター京都教室 特別講座, 2018.12.28, 国内

### (4) 特許出願

該当なし

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (難治性疾患実用化研究事業補助事業) 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

補助事業課題名：(日本語) 原発性免疫不全症の診断困難例に対する新規責任遺伝子の同定と病態解析  
(英語) Identification and clarification of genetic etiologies in undiagnosed patients with primary immunodeficiency syndrome

補助事業担当者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章  
所属 役職 氏名：(英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

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) CID患者における発症分子基盤と病態の解明  
分担課題名：(英語) Clarification of pathogenesis and molecular basis of CID.

補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校・教授・野々山恵章  
所属 役職 氏名：(英語) National Defense Medical College・Professor・Shigeaki Nonoyama

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 補助事業代表者による報告の場合

### PI3K 関連異常症の病態解析

研究開発分担者の野々山恵章は、今井耕輔、小原 収との共同研究により、原発性免疫不全症の新しい原因遺伝子 PTEN を同定した。PTEN のヘテロ接合性遺伝子異常を有する患者は、Activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome (APDS) に類似した症状を発症し、APDS 患者と同様に AKT リン酸化の亢進が疾患の背景に存在することを明らかとした。研究成果を *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055) に報告し、AMED のホームページでプレスリリースを行った ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20160714.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20160714.html))。

### Analysis of PIDs due enhanced PI3K activity

In collaboration with Shigeaki Nonoyama, Kohsuke Imai and Osamu Ohara, we succeeded to identify a new genetic etiology of PIDs associate with heterozygous mutation in *PTEN*. Mutations in *PTEN* have been previously identified in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. However, we identified that patients with *PTEN* heterozygote not only develop PTEN hamartoma tumor syndrome, but also suffer from immunological problems which resemble to activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome (APDS). We also identified that *PTEN* mutated patients show enhanced AKT phosphorylation, as well as patients with APDS. These results published in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.055). A press release was performed on the website of AMED ([http://www.amed.go.jp/news/release\\_20160714.html](http://www.amed.go.jp/news/release_20160714.html))

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者：国立大学法人広島大学 大学院医歯薬保健学研究院・小児科学・岡田 賢 総括研究報告を参照。

## 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 0 件、国際誌 7 件)

1. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsui N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K, Kato T, Okano T, Takashima T, Kobayashi K, Kimura M, Kunitsu T, Maruo Y, Kanegane H, Takagi M, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Ohara O, Okada S, Kobayashi M, Morio T, Nonoyama S. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, 138, 1672-1680.e10
2. Hoshino A, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, [Epub ahead of print]

3. 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, Brodzski 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, 138:210-218.
4. Cantaert T, Schickel J, Bannock, Ng Y, Massad C, Delmotte F, Yamakawa N, Glauzy S, Chamberlain N, Kinnunen T, Menard L, Lavoie A, Walter J, Notarangelo L, Bruneau J, Al-Herz W, Kilic S, Ochs H, Cunningham-Rundles C, Burg M, Kuijpers T, Kracker S, Kaneko H, Sekinaka Y, Nonoyama S, Durandy A, and Meffre E. Decreased somatic hypermutation induces an impaired peripheral B cell tolerance checkpoint. *J Clin Invest*. 2016, 126: 4289-4302.
5. 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 Nov;138(5):1471-1473.e4.
6. 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, Mitsuiki N, Ohara O. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Oct;117(4):405-411.
7. Sato T, Okano T, Tanaka-Kubota M, Kimura S, Miyamoto S, Ono S, Yamashita M, Mitsuiki 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 Oct;58(10):1076-1080

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome (APDS)-like immunodeficiency caused by PTEN mutation. ポスター, Kanako Mitsui-Sekinaka, Kohsuke Imai, Satoshi Okada, and Shigeaki Nonoyama. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2016) (Barcelona) , 2016/9/22-23, 国外.
2. Abnormal Hematopoiesis and Autoimmunity in Humans with Germline IKZF1 Mutations, 口頭, 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., 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
3. Common Variable Immunodeficiency Caused by Fanc Mutations, 口頭, Sekinaka Y, Mitsuiki 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. 17th Biennial Meeting



- of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
4. CLINICAL AND GENETIC PROFILES OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN JAPAN, ポスター, T. Mizukami, M. Iwata-Okada, T. Nishimura, T. Kawai, M. Onodera, K. Imai, S. Nonoyama, O. Ohara, H. Nunoi. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  5. SPECTRUM OF BTK GENE MUTATIONS IN A SINGLE-CENTRE COHORT OF X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA FROM NORTH INDIA, ポスター, 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. Mitsuiki, O. Ohara. 17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiency (ESID) (Barcelona), 2016/9/22, 国外
  6. Broad Spectrum of Clinical Manifestations and Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese Patients with Activated P13KD Syndrome Type1, 口頭, Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki, Mitsui-Sekinaka K, Takashima T, Kanegane H, Nonoyama S. ASPID Spring School (Hong Kong), 2016/5/1, 国外
  7. IKZF1 体細胞変異による造血異常と自己免疫疾患, 口頭, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/16, 国内
  8. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/15, 国内
  9. 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, 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, 第 58 回 日本小児血液・がん学会学術集会 (品川), 2016/12/15, 国内
  10. 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, 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. 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内
  11. 本邦における WHIM 症候群 5 例の免疫学的検討, 口頭, 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, 第 119 回 日本小児科学会学術集会 (北海道), 2016/5/14, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願