

201128039A-B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性好中球減少症の効果的診断方法の

確立と治療ガイドライン

平成23年度 総合・総括・分担研究報告書

研究代表者

小林 正夫

平成24年（2012年）3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天性好中球減少症の効果的診断方法の
確立と治療ガイドライン

平成23年度 総合・総括・分担研究報告書

研究代表者

小林 正夫

平成24年（2012年）3月

目次

I. 構成員名簿	1
II. 総合研究報告	3
III. 総括研究報告	13
IV. 分担・協力研究報告	21
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
VI. 研究成果の印刷物・別冊	45

I 構成員名簿

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
先天性好中球減少症の効果的診断方法の確立と治療ガイドライン

I. 構成員名簿

氏名	所属等	職名
研究代表者		
小林 正夫	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科学	教授
研究分担者		
稲葉 俊哉	広島大学原爆放射線医科学研究所・ ゲノム疾患治療研究部門	教授
小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科・小児科学	教授
布井 博幸	宮崎大学医学部生殖発達医学・小児科学	教授
石井 榮一	愛媛大学大学院医学系研究科・小児科学	教授
中村 和洋	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科学	准教授
渡邊健一郎	京都大学大学院医学研究科・発達小児科学	講師

Ⅱ 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

先天性好中球減少症の効果的診断方法の確立と治療ガイドライン

研究代表者 小林正夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科学

研究要旨

先天性好中球減少症は慢性好中球減少，骨髓像での前骨髓球・骨髓球での成熟障害，生後早期よりの重症細菌感染症の反復を特徴とする難治性遺伝性疾患である。本疾患は heterogenous な疾患群であり，これまでに種々の責任遺伝子が明らかとされてきた。本邦における疾患群の詳細な患者調査は行われておらず，発生頻度や責任遺伝子別の疾患数の把握は出来ていない。

本研究では，本疾患の頻度，病因を調査した上で，本邦の患者情報から欧米のデータと比較しながら効果的診断方法の確立と治療ガイドライン作成を目的に検討を行った。日本小児血液学会の中央診断，疾患登録事業を利用した調査ならびに二次調査から，先天性好中球減少症 52 例，Shwachman-Diamond 症候群 20 例の臨床像を解析した。先天性好中球減少症では 90%以上が乳児期早期からの反復性皮膚感染，不明熱，口内炎などで発症していた。遺伝子解析は 40 例(77%)で行われ，33 例が *ELANE* 変異，5 例が *HAXI* 変異であった。4 例は既知の遺伝子変異が同定出来なかった。Shwachman-Diamond 症候群では従来から報告されている変異が本邦でも多いことが明らかとなったが，変異が同定されていない例が存在した。G-CSF の投与は 40 例 (77%) に行われ，28 例 (54%) は連日投与であった。4 例(10%)で骨髓異形成症候群への進展が認められ，造血幹細胞移植が施行され 3 例が生存していた。G-CSF 連日投与の 13 例 (25%) で造血幹細胞移植が実施されていた。近年は骨髓非破壊的前処置が主であり，移植関連合併症の頻度，重症度は減少していたが 2 例で拒絶が認められた。従来の遺伝子検査から責任遺伝子が明らかにされていない 3 症例の次世代シーケンサを用いた解析に着手し，1 例で新規の責任遺伝子候補が同定され，現在遺伝子解析と機能解析を進行中である。これらの研究結果により現在，効果的な診断法とともに G-CSF 治療や造血幹細胞移植の適応を含めた治療ガイドラインを作成中である。

研究分担者

稲葉俊哉 広島大学原爆放射線医科学研究所・ゲノム疾患治療研究部門 教授
 小島勢二 名古屋大学大学院医学研究科・小児科学 教授
 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達医学・小児科学 教授
 石井榮一 愛媛大学大学院医学系研究科・小児科学 教授
 小池健一 信州大学医学部・小児医学 教授
 中村和洋 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科学 准教授
 渡邊健一郎 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 講師

A. 研究目的

先天性好中球減少症は慢性好中球減少、骨髓像での前骨髓球・骨髓球での成熟障害、生後早期よりの重症細菌感染症の反復を特徴とする難治性遺伝性疾患である。本疾患は同一表現型を呈する heterogeneousな疾患群であり、正確な診断には症例の集積と遺伝子診断が必須である。責任遺伝子として *ELANE* が最も頻度が高く、他に *HAX1*, *GFI1*, *G6PT*, *WAS*, *CXCR4*, *G6PC3* 等が同定されているが、約10%は原因不明である。また、好中球減少を主とする骨髓不全と脾外分泌不全を主徴とする Shwachman-Diamond 症候群などの好中球減少と他の先天異常を合併する症候群も存在している。表1に現在まで明らかにされている先天性好中球減少を示す疾患群の一覧と責任遺伝子、遺伝形式を示す (Frontiers in Immunology, 2011)。

表1 先天性好中球減少症の分類(2011)

疾患	責任遺伝子	遺伝形式
SCN1	ELANE	AD
SCN2	GFI1	AD
SCN3	HAX1	AR
SCN4	G6PC3	AR
GSD type Ib	G6PT1	AR
Cyclic neutropenia	ELANE	AD
X-linked neutropenia	WAS	XL
P14 deficiency	ROBLD3	AR
Barth syndrome	TAZ	XL
Cohen syndrome	COH1	AR
Poikilodema	C16of57	AR
Shwachman-Diamond syndrome	SBDS	AR

本研究班の目的は本邦における上記疾患群の症例数（正確な臨床診断と責任遺伝子の解析，原因遺伝子未知の疾患の遺伝子解析）から，効果的診断方法を確立することである。また，本疾患はG-CSF製剤の開発により長期生存が可能となってきたが，G-CSF製剤の長期投与は骨髓異形成症候群，急性骨髓性白血病への進展が明らかとされている。本症の治療ではこの点を留意しながらの長期観察が必要であり，唯一の根治療法である造血幹細胞移植を含めた治療の選択を行うにあたり，重症感染症の頻度，G-CSF製剤の有効性と副作用，造血幹細胞移植を含めた治療ガイドライン作成を最終的な目的とする。

B. 研究方法

1) 本疾患の症例集積

まずは日本小児血液学会の中央診断，疾患登録事業を利用し，本邦における症例を集積し，2年目には新規症例も含め臨床

病態ならびに臨床情報を把握し、を解析・検討する。

2) 原因遺伝子の検討

本疾患の原因遺伝子を解析し、正確な診断を実施するとともに、遺伝子変異と臨床症状との関連性について検討する。既存の責任遺伝子に異常が同定されない患者を対象に、次世代シーケンサーによる解析を行い新規責任遺伝子の同定を行う。

3) 本疾患の効果的診断方法，治療ガイドラインの作成

1) 2) により遺伝子検査を含めた精度の高い診断症例を対象として、病因、病態、臨床経過を解析することにより、本疾患の効果的診断方法を確立し、治療ガイドラインを作成する。

C. 研究結果

1) 本疾患の症例集積

日本小児血液学会の中央診断、疾患登録事業を利用し、本邦における重症慢性好中球減少症例についてアンケート調査を実施した。一次調査を経て、臨床情報の再確認を行い、2年間で先天性好中球減少症52症例を集積した。好中球減少を主とする骨髄不全と脾外分泌不全を主徴とする Shwachman-Diamond 症候群の全国調査からは20例が遺伝子診断され、臨床情報が把握された。先天性好中球減少症52例の臨床像では、90%以上の症例で発症年齢が乳児期早期であった。初発症状としては、皮膚感染症や不明熱、口内炎などが多く認められた。

表2 先天性好中球減少症の遺伝子異常

責任遺伝子	症例数
ELANE	33
HAX1	5
不明	4
未検査	8
合計	52

先天性好中球減少症のG-CSF治療の状況を表3に示す。52例中40例(77%)にG-CSFの投与が行われ、28例(54%)は連日投与であった。感染症併発時のみの使用は12例(23%)、使用なしが10例(19%)であった。2例(4%)がG-CSF不応例であった。G-CSF使用例で経過中に骨髄異形成症候群に進展した症例は4例(10%)であり、すべてに造血幹細胞移植が行われ、3例が生存していた。Shwachman-Diamond 症候群でも1例が白血病に進展しており、骨髄移植にて救命されていた。

表3 先天性好中球減少症のG-CSF治療

治療	症例数
G-CSF 連日	28
G-CSF (感染時)	12
ST 合剤のみ	10
治療なし	2
合計	52

造血幹細胞移植はG-CSF投与症例で、骨髄異形成症候群に進展前に14例(27%)が施行されていた(表4)。G-CSFを継続的に施行されている例ではMDS/AMLの進展を危惧する必要があり、移植に踏み切る症例が多いと思われた。従って、G-CSF使用から移植までの期間は比較的短期であった。一

方、G-CSFの使用が少ないかあるいはほとんど使用されていない症例において、移植に対して前向きではなかった。移植の安全性、移植関連合併症の危険性が優位にあるようであった。しかし、感染症を反復する例ではG-CSFの使用が増加することから、移植も念頭に置いてはいるが、その時期についての判断は困難であると思われた。移植症例の前処置はfludarabineを中心とした骨髄非破壊的前処置が主になる傾向であった。骨髄非破壊的前処置での移植成績は良好であるが、3例で生着不全（拒絶）が報告されていた。移植関連合併症はGVHDを代表として6例で認められていたが、症状は軽度であり、全体的な移植成績は良好と考えられた。

表 4 先天性好中球減少症の造血幹細胞

移植	
造血幹細胞移植	症例数
移植	18
MDS 前	14
MDS 移行後	4
予定なし	34
合計	52

2) 原因遺伝子の検討

責任遺伝子が同定できていない3症例に関して、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行った。1例で *WAS* 遺伝子の変異 (P460S) を同定した。本症例は4年前にHLA一致の同胞から骨髄移植を施行し、好中球減少症は完治している。家族のシーケンスを行った結果、母及び移植ドナーである同胞ならびに移植後の本人の白血球にも全く同一の変異を

同定した。母、同胞ともに好中球減少の所見はなく、健常である。機能解析としてアクチン重合アッセイを行ったが、本症例の変異ではコントロールとほぼ同様であり、アクチン重合の促進は認めなかった。これらから本症例で認めた *WAS* 遺伝子 P460S の変異は先天性好中球減少症の責任遺伝子ではないと結論づけた。

D. 考察

本邦における先天性好中球減少症、Shwachman-Diamond 症候群の概要が明らかになった。本疾患の欧米での発症頻度は2~3/100万と推定されているが、本邦でも同程度と考えられた。

本疾患は同一表現型を呈する異種な疾患群であり、約80%で常染色体優先遺伝を呈する *ELANE* の変異が、約12%でKostmann 症候群として知られる常染色体劣性遺伝を呈する *HAXI* の変異が報告されている。Shwachman-Diamond 症候群においては全例遺伝子診断で確定されている。最終的に遺伝子診断に至っていない約12症例について確定診断を行う必要がある。従来の遺伝子検査から責任遺伝子が明らかにされていない3症例の次世代シーケンサーを用いた解析に着手し、1例で新規の責任遺伝子候補が同定され、現在遺伝子解析と機能解析を進行中である。

本疾患はG-CSF投与により好中球増加が認められ、感染予防が可能となっているが、G-CSF長期投与により、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。今回の検討でも、約半数の28例でG-CSFの連日投与を必要とし、そのうち4例では骨髄異形成症候群への

進展が認められた。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であり、今回検討した46例中13例で造血幹細胞移植が実施されていた。最近では、治療関連毒性軽減による移植成績の向上を目的に悪性疾患進展前に骨髄非破壊的前処置による骨髄移植を実施する例が増加しているが、移植にいたる経緯、前処置の方法、移植細胞源、移植関連合併症、予後等を集積し、欧米での成績と比較することにより、本邦独自の効果的治療ガイドライン作成に繋げる必要がある。

E. 結論

本疾患の本邦症例を集積し、臨床病態の検討を実施した。遺伝子診断を実施されていない症例が約半数あり、正確な診断のために、遺伝子診断を含めた効果的診断ガイドラインが必要である。またG-CSF連日投与例で骨髄異形成症候群への進展が認められ、G-CSF治療や造血幹細胞移植の適応を含めた治療ガイドラインを作成中である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

Takafumi Hiramoto, Yasuhiro Ebihara, Yoko Mizoguchi, Kazuhiro Nakamura, Shinji Mochizuki, Shohei Yamamoto, Emiko Matsuzaka, Sachiyo Hanada, Ryoko Ohnishi, Kenzaburo Tani, Koji Eto, Hiromitsu Nakauchi, Masao Kobayashi, Kohichiro Tsuji:

Suppressed Neutrophil Development in Hematopoiesis of Induced Pluripotent Stem Cells Derived From a Severe Congenital Neutropenia Patient with ELA2 Mutation. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA, December 10-13, 2011.

Isamu Hanada, Kiminori Terui, Tsutomu Toki, Ko Kudo, Tomohiko Sato, Takuya Kamio, Shinya Sasaki, Yoshihiro Takahashi, Yasuhide Hayashi, Kanji Sugita, Seiji Kojima, Kenichi Koike, Yoshiyuki Kosaka, Masao Kobayashi, Etsuro Ito: JAK2 mutations and CRLF2 rearrangements in Down Syndrome-Associated Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA, December 10-13, 2011.

Yoko Mizoguchi, Kazuhiro Nakamura, Shuhei Karakawa, Satoshi Okada, Hiroshi Kawaguchi, Masao Kobayashi: Clinical and Genetic Characteristics of Patients with Severe Congenital Neutropenia in Japan. 53rd American Society of Hematology Annual Meeting, San Diego, CA, December 10-13, 2011.

中村和洋, 小林正夫: 重症先天性好中球減少症 先天性造血不全シンポジウム
2011年2月5日 千葉

Asahito Hama, Atsushi Manabe, Kazue

Nozawa, Hirotochi Sakaguchi, Sayoko Doiaski, Hideki Muramatsu, Akira Shimada, Yoshiyuki Takahashi, Akira Ohara, Masafumi Ito, and Seiji Kojima. Central Review of the Morphology in Childhood Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome. 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14日, 名古屋

Al Kzayer, Sakashita K, Koike K, et al. FTA cards for genetic evaluation of childhood ALL in Iraq 52:1055, 2011
第 73 回日本血液学会学術集会 2011 年 10 月 14 日～16 日

Sakashita K, Koike K, et al. 小児同種造血幹細胞移植後再発の予後に関する検討 52:1337, 2011
第 73 回日本血液学会学術集会 2011 年 10 月 14 日～16 日

Shiohara M, Koike K, et al. Two cases of childhood CML whose therapy were changed from imatinib to nilotinib 52:1131, 2011 (巻が不明です)
第 73 回日本血液学会学術集会 2011 年 10 月 14 日～16 日

小池健一
チェルノブイリ原発事故と福島第一原発事故 -人体への影響-
第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会

2011 年 11 月 25 日～27 日
199, 2011 (巻が不明です)

柳沢俊光、小池健一他
T 細胞性悪性リンパ腫再発に対してネララビント臍帯血移植を併用した 1 例
第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会
2011 年 11 月 25 日～27 日
206, 2011 (巻が不明です)

重村倫成、中沢洋三、小池健一他
PiggyBac トランスポゾン法を用いて遺伝子修復した X 連鎖慢性肉芽腫症患者 T 細胞からの iPS 細胞の樹立
第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会
2011 年 11 月 25 日～27 日
220, 2011

2. 論文発表

Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T: Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *Journal of Clinical Immunology* 31: 968-976, 2011.

Karakawa S, Okada S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Ohno N, Yasunaga S, Ohtsubo M, Kawai T, Nishikomori R, Sakaguchi T, Takihara Y, Kobayashi M: Decreased expression in nuclear factor-kB essential modulator due to a novel splice-site mutation causes X-linked ectodermal dysplasia with

- immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology* 31: 762-772, 2011.
- Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, J 屍 ome Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerichs S, Eyerichs K, Gulacsy V, Chernyshova L, Chernyshov V, Bondarenko A, Grimaldo RMC, Galicia LB, Beas IMM, Roesler J, Magdorf K, Engelhardt D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bue M, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, Kobayashi M, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Mar 妖 i L, Boisson-Dupuis S, Anne Puel A, Casanova JL: Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Experimental Medicine* 208: 1635-1648, 2011.
- Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T: Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *Journal of Clinical Immunology* 31: 309-314, 2011.
- Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondo K, Okada S, Kobayashi M, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarstrom Q, Hammarstrom L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S: Newborn screening of B cell deficiencies by measuring kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128: 223-225, 2011.
- Higuchi K, Nakazawa Y, Sakata N, Takizawa M, Ohso K, Tanaka M, Yanagisawa R, Koike K. Telecommunication system for children undergoing stem cell transplantation. *Pediatr Int.*, in press.
- Saito S, Matsuda K, Taira C, Sano K, Tanaka-Yanagisawa M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, Shiohara M, Koike K. Genetic analysis of TP53 in childhood myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res.*, 2011 35(12):1578-84.
- Mukai S, Hidaka Y, Hirota-Kawadobora M, Matsuda K, Fujihara N, Takezawa Y, Kubota S, Koike K, Honda T, Yamauchi K.

Factor H gene variants in Japanese: Its relation to atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*. 2011 49(1-2):48-55.

Hirabayashi K, Shiohara M, Takahashi D, Saito S, Tanaka M, Yanagisawa R, Sakashita K, Nakamura T, Ishii E, Koike K. Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2011 [Epub ahead of print]

Shigemura T, Yamazaki T, Hara Y, Ou JN, Stevens AM, Ochs HD, Koike K, Agematsu K. Monitoring serum IL-18 levels is useful for treatment of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 9(1):15.

Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood*, in press

Baba A, Ishida T, Okada M, Akazawa Y, Hirabayashi K, Saida K, Sakaguchi K, Koike K. Right-to-left shunting in the ductus arteriosus is induced readily by

intense crying and rapid postural change in neonates with meconium-stained amniotic fluid. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 [Epub ahead of print]

Matsuda K, Nakazawa Y, Yanagisawa R, Honda T, Ishii E, Koike K. Detection of T-cell receptor gene rearrangement in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis using the BIOMED-2 multiplex polymerase chain reaction combined with GeneScan analysis. *Clin Chim Acta*. 2011 412(17-18):1554-8.

Yanagisawa R, Katsuyama Y, Shigemura T, Saito S, Tanaka M, Nakazawa Y, Sakashita K, Shiohara M, Koike K. Engraftment syndrome, but not acute graft-versus-host disease, younger age, CYP3A5 or MDR1 polymorphisms, increases tacrolimus clearance in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2011 46, 90-97.

Yanagisawa R, Matsuda K, Sakashita K, Nakazawa Y, Tanaka M, Saito S, Yoshikawa K, Kamiyo T, Shiohara M, Koike K. Disappearance of minimal residual disease after the early withdrawal of immunosuppressants in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 56:501-2.

Higuchi T, Fukuyama T, Misawa Y, Inaba Y, Ichikawa M, Koike K. Reflex seizures induced by micturition and defecation, successfully treated with clobazam and phenytoin. *Epileptic Disord.* 2011 13(2):166-71.

濱 麻人, 小島勢二. 小児骨髄不全の診断と治療のポイント. *血液内科.* 2011;63(2):157-165.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

V 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohno N, <u>Kobayashi M</u> , Hayakawa S, Utsunomiya A, Karakawa S.	Transient pseudothrombocytopenia in a neonate: Transmission of a maternal EDTA-dependent anticoagulant.	Platelets			
Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, <u>Kobayashi M</u> , Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T.	Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan.	Journal of Clinical Immunology	31	968-76	2011
Okimoto S, Hyodo S, Yamamoto M, Nakamura K, <u>Kobayashi M.</u>	Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children.	International Journal of Infectious Diseases	15	e641-5	2011
Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerich S, Eyerich K, Gulácsy V, Chernyshova L, Chernyshov V,	Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis.	Journal of Experimental Medicine	208	1635-48	2011

<p>Bondarenko A, Grimaldo RM, Blancas-Galicia L, Beas IM, Roesler J, Magdorf K, Engelhard D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bué M, Karin N, Wildbaum G, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, <u>Kobayashi M</u>, Rosales FE, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Maródi L, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL.</p>					
<p>Karakawa S, Okada S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Ohno N, Yasunaga S, Ohtsubo M, Kawai T, Nishikomori R, Sakaguchi T, Takahara Y,</p>	<p>Decreased expression in nuclear factor-κB essential modulator due to a novel splice-site mutation causes X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency.</p>	<p>Journal of Clinical Immunology</p>	<p>31</p>	<p>762-72</p>	<p>2011</p>

<u>Kobayashi M.</u>					
Kyo Y, Tanaka T, Hayashi K, Iehara T, Kaneko M, Hosoi H, Sugimoto T, Hamasaki M, <u>Kobayashi M.</u> , Sawada T.	Identification of therapy-sensitive and therapy-resistant neuroblastoma subtypes in stages III, IVs and IV.	Cancer Letters	306	27-33	2011
Hagihara M, Hua J, Inoue M, Michikawa N, Taniguchi K, <u>Kobayashi M.</u>	Sustained complete remission for one year following low-dose rituximab therapy for chronic autoimmune neutropenia.	Rinsho Ketsueki	52	63-7	2011
Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, <u>Kobayashi M.</u> , Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S.	Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	128	223-225	2011
Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, <u>Kobayashi M.</u> , Ohara O, Hara T.	Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan.	Journal of Clinical Immunology	31	309-14	2011
Hiraga N, Imamura M, Abe H, Hayes CN, Kono T, Onishi	Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wildtype clone in	Hepatology	54	781-8	2011

M, Tsuge M, Takahashi S, Ochi H, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Tateno C, Yoshizato K, Matsui H, Kanai A, <u>Inaba T</u> , Tanaka S, Chayama K.	vivo.				
Jiang Q, Quaynor B, Sun A, Li Q, Matsui H, Honda H, <u>Inaba T</u> , Sprecher E, Uitto J.	The Samd9L gene: transcriptional regulation and tissue-specific expression in mouse development.	Journal of Investigative Dermatology	131	1428-34	2011
Ozaki Y, Matsui H, Nagamachi A, Asou H, Aki D, <u>Inaba T</u> .	The dynactin complex maintains the integrity of metaphasic centrosomes to ensure transition to anaphase.	Journal of Biological Chemistry	286	5589-98	2011
Arai T, Oh-ishi T, Yamamoto H, <u>Nunoi H</u> , Kamizono J, Uehara M, Kubota T, Sakurai T, Kizaki T, Ohno H.	Copy number variations due to large genomic deletion in X-linked chronic granulomatous disease.	PLoS One	7	e27782	2012
Moritake H, Hidaka F, Kamimura S, Kojima H, Shimonodan H, <u>Nunoi H</u> .	Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis.	Pediatrics International	54	147-50	2012
Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, Heike T, <u>Nunoi H</u> .	Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Journal of Clinical Immunology	32	39-49	2012
Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S,	Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil	Rheumatology	50	1916-20	2011