

C Kamae, N Nakagawa, H Sato, K Honma, N Mitsuiki, O Ohara, H Kanegane, S Pasic, Q Pan-Hammarström, M.C.van Zelm, T Morio, K Imai, S Nonoyama. (The 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. (Florence Italy, Oct.3-6, 2012)

3) Complexities of Newborn Screening. S Nonoyama. Annual Meeting Primary Immune Deficiency Disease North American Conference. (Chicago, USA, May 17-20, 2012)

4) Resources for Teaching Primary Immune Deficiency. S Nonoyama. Annual Meeting Primary Immune Deficiency Disease North American Conference. (Chicago, USA, May 17-20, 2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 24 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業
「自己炎症性疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」班
分担研究報告書

分担研究課題

自己炎症疾患と自己免疫疾患の連続性に関する研究
— 早期発症および家族歴のある小児 SLE の臨床病態特性 —

研究分担者 武井 修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

研究要旨

SLE は自己免疫疾患の代表的疾患であるが、その発症や病態持続の機序に自然免疫系の機能異常が関与する可能性が報告されるようになり、自己炎症性疾患との連続性が考えられ始めたが、この二つの疾患群の連続性を、臨床所見から検討した試みはない。そこで、自己炎症性疾患では小児早期に発症し、家族歴のある例も少なくないことに着目し、この二つの背景をもつ小児 SLE を臨床データベースから抽出して、その臨床所見やその経過を解析する試みを行った。

その結果、対象となった小児 SLE 172 例では、膠原病の家族歴のある例や SLE の 10 歳未満の早期発症例では、いずれの要因を持たない小児 SLE と比べて性差に乏しかった。一方、臨床像には有意な相異はみられなかったが、早期発症例では中等度以上の腎病理組織を示す例が多く、最終予後では腎不全となる例が有意に多かった。

以上から、家族歴や早期発症 SLE では特有な病態を有している可能性が示唆されたが、これらの臨床特性が自然免疫系の機能とどう関連しているかについては、今後の研究課題と思われた。

Key words: SLE, 自己炎症性疾患、自己免疫疾患

研究協力者

久保田知洋、山遠 剛、山崎雄一、野中由希子、根路銘安仁（鹿児島大学小児科）

A. 研究背景と目的

自己炎症 *autoinflammation* の名称が 1999 年に Kastner によって提唱され、自己炎症性疾患は、自己抗体を認めない非感染性炎症性疾患であり、自然免疫の異常によりおこる疾患と定義された。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) は自己免疫疾患の代表的な疾患であり、自己炎症性疾患の対極ある疾患と考えられてきた。しかしその後の研究により、自然免疫のシステムや経路が、免疫複合体の排除機構や $\text{IFN}\alpha$ の作用を介して、自己免疫異常の惹起や維持に中心的な役割を果たしている証拠が集積されつつあり、先天性補体欠損による SLE 様症状の出現や、家族性のある *familial*

chilblain lupus の存在などはその好例であろう¹⁾。このように、サイトカインを誘導する自然免疫の病因的意義は、SLE と自己炎症性疾患と共通部分を有しており、McDermott らは、自己炎症性疾患と自己免疫性疾患とは連続的なスペクトラムをもつ炎症性疾患ととらえている (図 1)²⁾。

一方、16 歳未満に発症した小児 SLE は、成人発症の SLE とは異なった臨床像を示し、成人例より一般に急性で重篤である。また、自己炎症性疾患の特性として、家族歴の存在や低年齢での発症があげられるが、SLE の発症や病態形成の要因として、先天的な自然免疫系の異常が関与するのであれば、その臨床像としての表現は小児 SLE で観察される可能性がある。

そこで、本研究では全国調査で得られた小児 SLE のデータを用いて、自己炎症性疾患の特性である家族歴と若年発症を指標に、

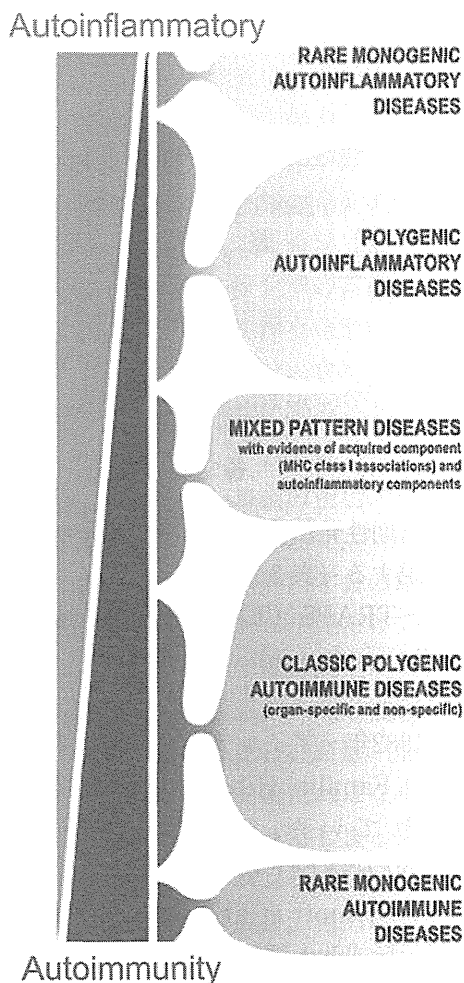


図 1：自己炎症と自己免疫の連続性

自己炎症性疾患との連続性について、臨床的視点から検討した。

B.研究方法

1.対象

1995～2006年の発症例を対象とした小児 SLE 全国調査(2009)³⁾で収集された 250 症例のうち、家族歴と発症年齢が明確に記載されたものを解析対象とした。診断については、厚生省研究班の診断の手引きを用いて再度確認した。

2.方法

SLE を含めた膠原病の家族歴が 3 親等以内にあるものを家族歴ありとした。また 10 歳未満で発症した例を早期発症例と定義して解析した。

臨床像は診断の手引きの項目 12 項目で検討した。また、予後については、死亡例が

表 1:対象のプロフィール

小児 SLE 172 例		
男女	31:141	(1:4.5)
家族歴あり	33/172	19.2%
家族		(%)
父	2	6.1
母	7	21.2
姉	4	12.1
妹	4	12.1
兄	7	21.2
弟	3	9.1
祖母	2	6.1
祖父	3	9.1
疾患	(n)	(%)
SLE	13	39.4
RA	10	30.3
他*	9	27.3
発症年齢	11.3±2.7	(1.6-15.9)
10 歳未満	50	29.1
罹病期間		
調査時	6.2±3.0	(0.5-13.7)
予後	(n)	(%)
死亡	2	1.1
生存	170	98.9
Event free 生存 #	147	85.5

*不明 4.皮膚筋炎,SjS,ITP,自己免疫性肝炎 1

#Event:死亡、腎不全、CNS 障害

少ないことから、腎不全、反復・持続する CNS 症状や抗リン脂質抗体症候群による血栓症など、終生的持続する障害が発生した場合を event と定義し、死亡に加えてこれらの event のないものを、event-free 生命予後と規定して解析した。

C.研究結果

1.対象のプロフィール

解析対象として 172 例の小児 SLE が抽出された(表 1)。調査時の年齢は平均 17.5 歳で、男女比は 1.4.5 で、リウマチ性疾患の家族歴を 33 例(19.2%)に認めた。家族歴のある症例の検討では、発症者で最も多かったのは母と兄の 7 例(21.2%)で、疾患では SLE が 13 例(39.4%)と最も多く、次いで関節リウマチ(RA)の 10 例(30.3%)であり、皮膚筋炎、シェーグレン症候群などがそれぞれ 1 例ずつみられた。

表 2: 家族歴/早期発症例の背景

家族歴/発症<10y	+/+	+/-	-/+	-/-
症例数	8	25	42	97
比率(%)	4.7	14.5	24.4	56.4
男女比	1:7	1:2.1*	1:3.2	1:7
発症年齢	7.8±1.35	12.1±1.3	7.9±1.9	12.8±1.5
年齢	15.7±2.4	18.9±2.9	15.1±3.1	18.3±3.2
罹病期間	7.9±2.6 [#]	6.8±2.6 ^{&}	7.1±2.9 [§]	5.5±2.9

vs -/-: *p=0.0282, [#]0.0288, &0.0313, [§]p=0.0039

発症年齢は平均 11.3 歳であり、10 歳未満また、発症からの平均罹病期間 6.2 年での死亡率は 1.1%であり、event-free 生存率は 85.5%であった。

2. 家族歴のある例や早期発症例の背景

解析対象となった 172 例のうち、家族歴があり早期発症例(家族歴/早期発症: +/+群)が 8 例あり 4.7%を占めた(表 2)。また、家族歴があり発症年齢が 10 歳以上の例(+/-群)が 25 例(14.5%)、家族歴のない早期発症例(-/+群)が 42 例(24.4%)であった。

の早期発症例が 50 例(29.1%)にみられた。

これらの症例群を、家族歴がなく発症年齢も 10 歳以上の例(-/-群)97 例 (56.4%)と比較すると、男女比は+/-群(1:2.1)と -/+群(1:3.1)で男女比が低く、+/-群とは有意差を認めた(p=0.0282)。

調査時の罹病期間は全体では 6.2 年であったが、-/-群の罹病期間は平均 5.5 年と最も短く、他の 3 群(+/+群 7.9 年、+/-群 6.8 年、-/+群 7.1 年)と有意差を認めたものの、その差は 1.3 年~2.4 年であった。

表 3: 家族歴/早期発症 SLE の臨床像と予後

家族歴/早期発症	+/+	+/-	-/+	-/-	P-value (vs -/-)
症例数	8	25	42	97	(vs -/-)
全経過臨床像	(%)	(%)	(%)	(%)	
蝶形紅斑	100.0	100.0	100.0	100.0	ns
円盤状紅斑	62.5	88.0	88.1	88.7	ns
光線過敏	50.0	76.0	81.0	74.2	ns
粘膜症状	75.0	28.0	47.6	53.6	+/-: 0.0223
関節炎	50.0	32.0	45.2	40.2	ns
漿膜炎	12.5	4.0	11.9	12.4	ns
腎症	50.0	52.0	52.4	62.9	ns
神経症状	25.0	4.0	16.7	14.4	ns
血液異常	100.0	72.0	69.0	83.5	ns
免疫異常	100.0	100.0	100.0	100.0	ns
抗核抗体	100.0	100.0	100.0	99.0	ns
低補体血症	100.0	88.0	90.5	84.5	ns
予後	(%)	(%)	(%)	(%)	
死亡	0.0	0.0	2.4	1.0	ns
腎不全	0	4.0	7.1	1.0	-/+ : 0.0478
難治性 CNS	12.5	4.0	4.8	4.1	ns
難治性 APS	12.5	0.0	7.1	3.1	ns
Event あり	12.5	20.0	19.0	11.3	ns

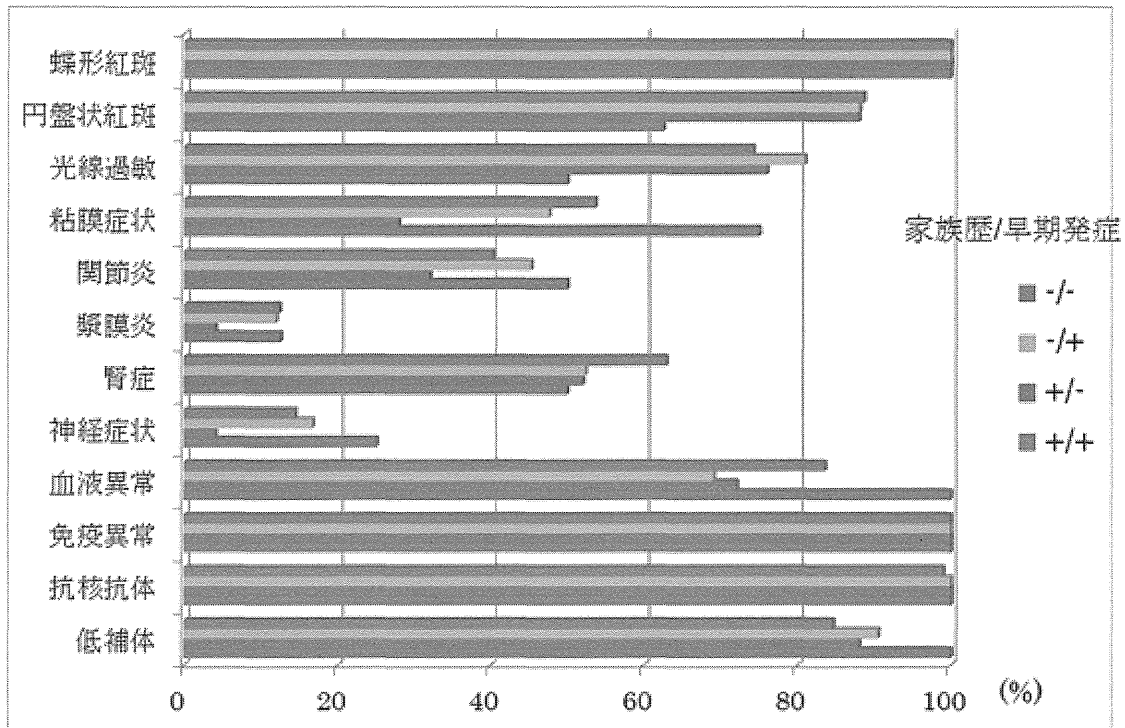


図 2：家族歴/早期発症 SLE の臨床所見

3. 家族歴/早期発症例の臨床像

家族歴のある例や 10 歳未満発症例と、そのいずれの要因を含まない群(-/-群)との臨床像を、診断の手引き 12 項目において比較した(表 3)。その結果、-/+群で有意に粘膜症状が少なかったものの、それ以外の項目では腎炎を含めたすべての項目の出現頻度は、いずれの群においても-/-群とは有意差を認めなかった。そこで、腎生検が施行された 150 例で腎病理組織像を ISN/RPS の組織分類で検討した(図 2)。その結果、ループス腎炎の重症型である Class IV 腎炎の頻度は各群でほぼ同率であったが、-/+群では病理組織変化が軽微な Class I や Class II の比率が少ない傾向にあった。

低補体血症の出現頻度は、有意差はないものの+/+群で最も高く、-/+あるいは+/-群がそれに続き、-/-群で最も低かった(図 3)。

4. 家族歴/早期発症例の予後

死亡例は-/+群と-/-群のそれぞれで 1 例ずつあったが、2 例に過ぎないために詳細な解析はできなかった(表 3)。そこで臓器障害の有無で予後を検討したところ、腎不全が 4 例にみられ、うち 3 例は-/+群であり、-/-

群とは有意差を認めた($p=0.0478$)。また、腎機能不全の発生の累積出現率を Kaplan-Meyer 法で検討すると、腎生存率は 5 年で 98.1%、10 年で 95.2%であった(図 4)。家族歴や早期発症の有無で検討すると、+/-群と-/+群の累積腎生存率は罹病期間 8 年以降に低下したが、群間に有意差は認めなかった。

5. Event-free 生命予後

永続的な臓器障害を伴わない生存率(Event-free 生存率)を小児 SLE172 例で検討した。その結果、event-free 累積生存率は、5 年で 91.3%であったが 10 年では 74.0%へと低下した(図 5)。そこで、+/+群、+/-群、-/+群、-/-群の 4 群に分けて検討したところ、Event-free 生存率は、+/-群と-/+群において発症から 8 年以降で低下したが、他群との間に有意差は認めなかった。

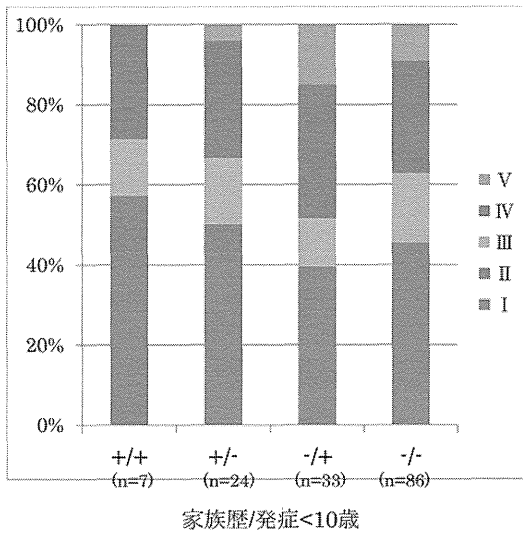


図 2：家族歴/早期発症例の腎病理像

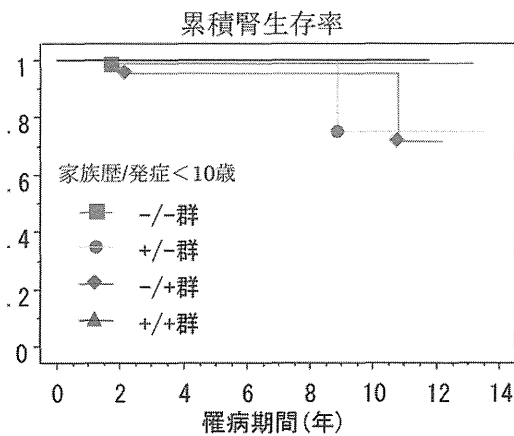


図 3：累積腎生存率

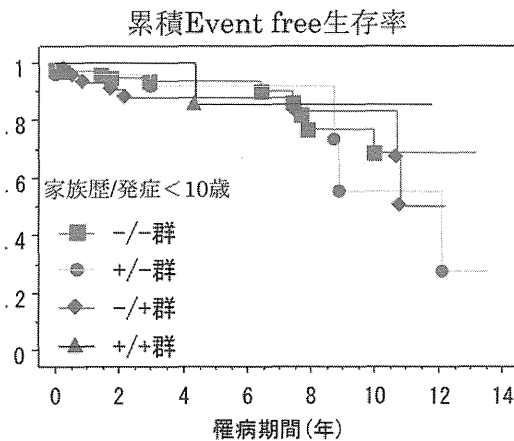


図 4：累積 event-free 生存率

D. 考案

SLE は自己免疫疾患の代表的疾患であるが、その発症や病態持続の機序に自然免疫系の component が関与する可能性が報告されるようになり、McDermot らは炎症病態を示す自己免疫疾患と自己炎症性疾患の連続性を示唆している²⁾。また、SLE の病態に自然免疫の component の一つである補体も深く関与しており、SLE の中核病態である血管炎は、補体を含む免疫複合体の沈着により惹起された血管炎であり、逆に先天性補体欠損症の一部で SLE 類似の病態を示すことも知られている。また、SLE は血管炎を介して全身の臓器に障害を引き起こす慢性炎症性疾患でもあるが、血管炎は自己炎症性疾患にもしばしば合併する病態である。

このような臨床病態を考えると、McDermot らの指摘するように、自己炎症性疾患と自己免疫性疾患は発生機序の面から対極に位置する疾患ではなく、臨床像においても連続性を有している可能性がある。しかし、このような視点から二つの疾患群の連続性を、臨床所見から検討した試みはない。

そこで、自己炎症性疾患の多くは小児期に発症し、家族発症例も少なくないことに着目し、このような自己炎症性疾患の特性をもつ小児 SLE を多数例の臨床データベースから抽出し、その臨床所見やその経過を解析する試みを行った。

その結果、家族歴または早期発症の小児 SLE には男女差が少ないことが判明した。従来から小児 SLE では男児の比率が成人より相対的に高いことが知られていたが、今回の調査でも小児 SLE の男女比は 1:4.5 であり、成人(男女比 1:10~12) より男女差が少ないことが示された。また今回の検討で、その要因として、家族歴または早期発症の小児 SLE (それぞれ 1:2.1, 1:3.2) の存在が関与することが明らかとなった。自然免疫系の異常に起因する自己炎症性疾患の多くは男女差を認めないが、小児 SLE においては特に家族歴のある例や早期発症例では性差に乏しいことは示唆的であった。

臨床像の検討では、家族歴のある例あるいは早期発症例では有意な臨床像の違いを検出できなかった。その中で、低補体血症は、

有意差はなかったものの家族歴・早期発症の要因を持つ例ほど多くみられる傾向が示された。補体は自然免疫系の component の一つであり、免疫複合体を介して血管炎や腎炎の病態形成に関与する。その意味で、腎病理組織像を検討すると、家族歴のない早期発症例(-/+群)では中等度以上(Class III、IV、V)の病理組織学所見を示す例が多く、その後の経過でも腎不全へと進行する例がこの群に多く、家族歴や早期発症を欠く群(-/-群)と有意差を認めたことは、興味ぶかい所見であった。

以上から、小児 SLE で自己免疫疾患の家族歴のある例や小児期の早期に発症する例では、性差が少ないこと、早期発症例では臓器機能障害をきたしやすい傾向があることが示唆された。しかし、今回の家族歴/早期発症群の観察時の罹病期間については、その差が～2 年程度とはいえ比較した +/- 群との間に有意差があったことから、正確な解析とはいえない側面がある。また、小児例のみでの解析であるため、臨床病態の相違を感度よく検出していない可能性もあることから、成人 SLE と比較する必要があるかもしれない。また、家族歴を SLE に限定した解析を可能にするために、今後症例を増やして検討することも必要であろう。

しかし何よりも、今回の検討で垣間見えた自己免疫疾患の家族歴がある症例や 10 歳未満で発症した SLE の特徴的な臨床像が、自然免疫 pathway の種々の component とどのような関連があるかについての検証が必要である。そのためにも、小児 SLE における自然免疫系 component、特に TLR7/TLR9 や補体系と SLE の病態形成に重要な IFN α との関係について、更なる検討が求められる。

E. 結論

1. 小児 SLE172 例を対象に、自己炎症性疾患の特性である家族歴や早期発症の要因をもつ例の臨床解析を行った。
2. 炎症性リウマチ性疾患の家族歴のある例や SLE の早期発症例では、いずれの要因を持たない小児 SLE と比べて男女比が低値で性差に乏しかった。
3. 臨床像の検討では有意な違いはみられなかったが、早期発症例では腎病理組織

が軽微なものは少なく、最終予後では腎不全となる例が有意に多かった。

4. 以上から、家族歴や早期発症 SLE では特有の臨床病態を有している可能性が示唆された。
5. 家族歴のある SLE や 10 歳未満発症 SLE のもつ特有な臨床像が、自然免疫系の機能や障害とどう関連しているかについては、今後の研究課題と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

文献

- 1) Aringer M, et al. Innate immune processes in lupus erythematosus. Clin Immunol 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2012.11.012>
- 2) McGonagle D, Mc Dermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med2006, e297.
- 3) 武井修治、他. 小児全身性エリテマトーデス (SLE) の難治性病態と治療に関する研究. 厚生労働科学研究補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究. 平成 22 年度総括研究報告書 2011,74-78.

厚生労働科学研究 難治疾患克服研究事業
分担研究報告書

「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究

～臨床アーカイブ構築と遺伝子検査による診断系の確立～

研究分担者 小原 収

(独)理研免疫・アレルギー科学総合研究センター、免疫ゲノミクス研究グループ

研究要旨：本邦での自己炎症疾患の症例を集積し、それによってより正確な診断と治療法選択を実現するために、臨床医によって集められた情報を格納・整理するための情報基盤としての自己炎症データベースをインターネット上に構築した。こうした情報基盤整備と並行して、多様な自己免疫疾患の遺伝的原因を特定するための新しい検査システムとして、均等化マルチプレックスPCR法と次世代シーケンシングの組み合わせによる遺伝子パネル解析系の条件検討を行った。更に、このように既知遺伝子変異の可能性が除外された症例については、新規な自己炎症疾患原因の探索のために全エクソンシーケンシングを実施した。最終的には、単球などの機能解析による診断が必須であることを鑑み、マイクロデバイス技術を駆使した、1細胞サイトカイン分泌計測システムを構築した。

A. 研究目的

本研究は、本邦における自己炎症疾患およびその類縁疾患の専門家を集積して、“自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立”研究班を組織することを第一目標にする。その対象疾患として、CAPS、TRAPS、高IgD症候群、Blau症候群、家族性地中海熱、PAPA症候群、中條・西村症候群、全身型若年性特発性関節炎、PFAPA、小児期発症SLE、川崎病、CRMOを取り上げる。具体的には、1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発、2) 患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築、3) 各疾患治療ガイドラインの作成、4) 新規治療開発の基盤形成、を試みるが、この分担研究では、臨床アーカイブ構築と遺伝子検査による診断系の確立を目的とする。

B. 研究方法

- ・ PIDJを構築維持してきた経験を活かし、自己炎症疾患に特化した臨床アーカイブを構築し、その運用を行い、臨床情報の蓄積・統計的な解析を行う。
- ・ 自己炎症疾患には既に原因遺伝子が複数知られているが、炎症という共通の症状を有するために症状からの原因遺伝子の特定が困難である。このような多原因候補遺伝子に対する遺伝子検査を迅速・低コストに行うために、次世代シーケンシング技術と組み合わせるためのMultiplex PCR法による自己炎症疾患群の

ための前処理技術を確立する。

- ・ これらの既知遺伝子に対する除外診断が終わった症例について、より網羅性の高い全エクソンシーケンシングを活用して、新規な自己炎症疾患の原因遺伝子を探索する。

(倫理面への配慮)

当分担研究のために、理化学研究所の倫理審査委員会において、既知遺伝子の遺伝子検査だけでなく、全エクソンシーケンシングデータの情報を解析することの承認を得ている。本年度は、実際の全エクソンシーケンシングは、以前からの共同研究先であるかずさDNA研究所で行われた。かずさDNA研究所においても、免疫不全症候群の一つとして自己炎症疾患の網羅的遺伝子解析の倫理審査の承認を得ている。

C. 研究結果

研究代表者のグループによる自己炎症データベース登録情報の選定に基づき、一次的な原発性免疫不全症臨床アーカイブPIDJへの登録の次の段階として進められる、自己炎症特異的なデータベースのプロトタイプをリレーショナルデータベースとして構築した。

自己炎症症候群のように、臨床情報から原因遺伝子の特定が難しい症例については、複数遺伝子の同時検査が強く求められており、それによる確定診断率の向上が強く望まれる。しかし、従来のキャピラリーシーケンシングではそれに要する労力と時間が膨大なものとなり、広く行

われることはなかった。そこで、このような現実の問題を解決し、遺伝子解析能力を拡大するための方策として、我々はこれまで探索研究への応用がメインであった次世代シーケンシングを診断に使う事を計画した。既に、我々は次世代シーケンサーを用いた高精度遺伝子変異解析法を報告しており、本研究では自己炎症遺伝子パネルを作り、その卓上型次世代シーケンサー（ロシュ社、GS Junior）を用いて一度にパネル内の10遺伝子程度の配列解析を実現する解析パイプライン化のためのMultiplex PCR反応条件を検討した。未だ1チューブでの解析には至っていないが、90近いPCR反応を5チューブ以下で行うことが可能となった。

更に、こうして既知遺伝子の変異の可能性が除外された症例について、厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野））「次世代シーケンサーを駆使した希少遺伝性難病の原因解明と治療法開発の研究」班と連携して、次世代シーケンサー（イルミナ社 HiSeq1000）を用いた網羅的な全エクソン解析を実施した。得られた配列データはオープンソース解析系を組み合わせたバイオインフォマティクス解析パイプラインに流し込み、臨床グループと候補遺伝子変異の絞り込み作業を進めた。

最後に、単球などの1細胞からの分泌タンパク質を計測する系を立ち上げ、自己炎症疾患をベンチサイドで定量的に生科学的に検査する系の立ち上げを行った。

D. 考察

1) 自己炎症特異的臨床アーカイブのデータベースの基本構造は構築できたので、次の段階である外部からの入力に対応するインターフェース構築が次の課題である。

2) 自己炎症関連の複数の遺伝子解析パネルを追加で構築することが求められており、最初の自己炎症パネルの構築が終われば、同様なアプローチで追加されるパネルの条件研究が実施可能となった。今後は、構築したMultiplex PCR系の安定性、得られた次世代シーケンサーの結果のデータ解析系の安定性の評価が大きな課題となる。

3) 次世代シーケンサーによる網羅的なエクソン配列解析は強力な武器ではあるが、最終的な遺伝子変異を疾患原因と結論付けるためには、何らかの補助的な情報が不可欠である。患者数に明らかな限界のある本邦の自己炎症疾患では、ヒト遺伝学的な解析よりも、より機能的な解析を並行して進める事が原因遺伝子変異の同定には貢献できる可能性が高いと思われる。

4) モザイク症例を含めて、疾患状態の単球からの炎症性サイトカイン分泌を1細胞解像度で計測できるシステムを立ち上げられたことから、今後モザイク現象で発症している自己炎症疾患の発症機序についても知見が得られるものと期待できる。

E. 結論

1) 自己炎症疾患データに特化したデータベースをインターネット上に構築し、そこでのデータ登録と継続的な運用のための基盤を整備した。

2) 自己炎症疾患のための新しい均等化Multiplex PCR法と次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析パイプラインの条件検討を行い、試験運用を行える段階に到達した。

3) 従来法によるアプローチで既知原因遺伝子変異の除外診断の終わった症例について、次世代シーケンシングによる網羅的エクソン配列解析を実施し、そのデータのバイオインフォマティクス解析を実施した。

4) 単球等の臨床検体にも応用可能な、1細胞サイトカイン分泌系を立ち上げる事ができた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1: Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease. J Clin Immunol. 2013 [Epub ahead of print]

2: Shirasaki Y, Yamagishi M, Shimura N, Hijikata A, Ohara O. Toward an understanding of immune cell sociology: real-time monitoring of cytokine secretion at the single-cell level. IUBMB Life. 2013 65(1):28-34.

3: Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles. J Allergy Clin Immunol. 2012 [Epub ahead of print]

4: Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsui N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with

- thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2012 [Epub ahead of print] 5: Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nunoi H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O. A Dual Reporter Splicing Assay Using HaloTag-containing Proteins. *Curr Chem Genomics.* 2012 6:27-37.
- 6: Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism. *J Clin Immunol.* 2012 32(6):1213-20.
- 7: Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol.* 2012 189(3):1521-6.
- 8: Suri D, Singh S, Rawat A, Gupta A, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O, Bilhou-Nabera C, Proust A, Ahluwalia J, Dogra S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S. Clinical profile and genetic basis of Wiskott-Aldrich syndrome at Chandigarh, North India. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012 30(1):71-8.
- 9: Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Rezaei N. Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of mu heavy chain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012 22(1):78-9.
- 10: Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T. Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis. *Int J Hematol.* 2012 95(6):692-6.
- 11: Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* 2012 19(2):143-52.
- 12: Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H. Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* 2012 32(12):3761-4.
- 2) 学会発表
1. 第3回関東甲越免疫不全症研究会 「次世代シーケンサーにより、原因遺伝子の同定に至ったCVIDの1例」釜江智佳子、満生紀子、小原明、野口恵美子、久保田健夫、本間健一、小原收、今井耕輔、野々山恵章 東京、2012年9月22日
2. 第3回関東甲越免疫不全症研究会 「PIDネットワークを介したPID患者の遺伝子解析(2007~2012年)」満生 紀子、大嶋 宏一、今井 耕輔、小原 收、森尾友宏、水谷 修紀 東京、2012年9月22日
3. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “Genetic Analysis for 207 Cases with Primary Immunodeficiency (PID) Consulted to A Single Center through PID Network in Japan (PIDJ) in 5 Years (2007-2011)”. N. Mitsuiki, K. Oshima, K. Imai, O. Ohara, T. Morio, S. Mizutani, Florence, Italy, October 3-6 2012
4. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “Clinical features and immunological abnormalities of GATA2 deficiency in Japan.” K. Honma, K. Imai, C. Kamae, H. Ishida, Y. Ito, S. Kojima, T. Yokosuka, H. Kanegane, T. Morio, Y. Sasahara, T. Fujiwara, H. Harigae, Y. Hashii, O. Ohara, S. Nonoyama Florence, Italy, October 3-6 2012
5. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “GENETIC ANALYSIS OF AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME IN JAPAN” R. Nishikomori, J. Abe, K. Izawa, T. Kawai, T. Yasumi, N. Mitsuiki, O. Ohara, I. Toyoshima, K. Hasegawa, H. Ichinose, T. Heike. Florence, Italy, October 3-6 2012
6. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by a Gain-of-Function Mutation in the STAT1 DNA-Binding Domain” Y. Yamazaki, M. Yamada, S. Takezaki, M. Kato, M.-J. Park, K. Maruyama, N. Chida, O. Ohara, I. Kobayashi, T. Ariga. Florence, Italy, October 3-6 2012
7. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “Rapid detection of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry in patients with chronic granulomatous disease” T. Wada, M. Muraoka, T. Toma, T. Shigemura, K. Agematsu, H. Moriuchi, O. Ohara, T. Morio, A. Yachie. Florence, Italy,

October 3-6 2012

8. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “*NLRP3* somatic mosaicism can cause Muckle-Wells syndrome”

K. Izawa, R. Nishikomori, H. Oda, K. Nakagawa, E. Hiejima, K. Yoshioka, J. Abe, T. Kawai, T. Yasumi, T. Heike, A. Hijikata, O. Ohara, M. Saito, T. Nakahata, T. Kawai, S. Takei. Florence, Italy, October 3-6 2012

9. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. “Induced Pluripotent Stem Cells derived from patients with Reticular Dysgenesis”

K. Oshima, A. Niwa, K. Imai, S. Nakamura, Y. Jindai, T. Tanaka, M. Yanagimachi, O. Ohara, H. Yabe, S. Kojima, T. Nakahata, S. Nonoyama, M.K. Saito. Florence, Italy, October 3-6 2012

10. 第6回日本免疫不全症研究会「新規B因子昨日獲得型変異を有する非典型的溶血性尿毒症症候群の1家系」大西秀典、船戸道典、近藤直美、小原收、上村治 東京 2013年1月26日

11. 第6回日本免疫不全症研究会「単一細胞免疫アッセイによる *NLRP3* 体細胞モザイクの機能的解析の試み」白崎善隆、志村七子、山岸舞、井澤和司、中川権史、西小森隆太、平家俊男、小原收 東京 2013年1月26日

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定も含む）なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
八角高裕 平家俊男	家族性地中海熱	原 寿郎	小児の発熱 AtoZ	診断と治療社	東京	2012	200-204
八角高裕 平家俊男	高IgD症候群	原 寿郎	小児の発熱 AtoZ	診断と治療社	東京	2012	205-208
平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の診断と治療	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	32-39
酒井秀政 平家俊男	高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠乏症)	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	70-72
井澤和司 西小森隆太 平家俊男	クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	73-77
酒井秀政 平家俊男	症例：高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠乏症)	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	200-201
井澤和司 西小森隆太 平家俊男	症例：クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	202-203
原 寿郎	原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome	永井良三 大田健	今日の治療と看護 改訂第3版	南江堂	東京	2012	印刷中
原 寿郎	免疫疾患	原 寿郎 高橋孝雄 細井 創	標準小児科学第8版	医学書院	東京	2012	印刷中
原 寿郎	第1章：血液系疾患の医療ニーズ 第3節 原発性免疫不全症候群		希少疾患／難病の診断・治療と製品開発	(株)技術情報協会	東京	2012	593-610
原 寿郎	4. 発熱の診断における自己炎症性疾患・原発性免疫不全症の位置づけ	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自己免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	47-52
原 寿郎	23 免疫不全	熊ノ郷淳 阪口薫雄 竹田 潔 吉田裕樹	免疫学コア講義 改訂3版	南山堂	東京	2012	234-252
原 寿郎	発熱の原因と診断	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	1-12
原 寿郎	その他の自己免疫・免疫関連疾患	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	103-105

原 寿郎	自己炎症性疾患 総論	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	198-199
原 寿郎	Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	215-217
近藤直実 大西秀典 渡邊倫子	原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置付け	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症その近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	2-31
金澤伸雄	壊疽性膿皮症は自己炎症疾患か?	宮地良樹	WHAT' S NEW in 皮膚科学 2012-2013	メディカルレビュー社	大阪	2012	34-35
金澤伸雄	中條-西村症候群	原 寿郎	小児の発熱 AtoZ	診断と治療社	東京	2012	226-228
金澤伸雄	Blau症候群	長井苑子	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 3 「サルコイドーシス (改訂第2版)」	最新医学社	大阪	2012	210-218
金澤伸雄	中條-西村症候群	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症その近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	100-102
金澤伸雄	Case 6 中條-西村症候群	近藤直実 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症その近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	210-213
山崎崇志 伯耆原祥 上松一永	周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎(PFAPA)症候群	近藤直実 平家俊夫	自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	188-189
伯耆原祥 山崎崇志 上松一永	周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎症候群 (症例)	近藤直実 平家俊夫	自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	238-240
森尾友宏	第21章 先天性免疫不全症 Wiskott-Aldrich症候群	遠藤文夫	最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中谷書店	東京	2012	840-842

森尾友宏	第19章 リウマチ性疾患 アレルギー性疾患 先天性補体欠損症 免疫不全症	赤林朗 大内尉義 黒川峰夫 小池和彦 辻省次 長瀬隆英 藤田敏郎 森屋恭爾 山本一彦 門脇孝 永井良三	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	1333-1334
------	--------------------------------------	---	---------	------	----	------	-----------

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
Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK	Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions.	PLoS One		in press	
Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S	Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results).	Clin Exp Rheumatol		in press	
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan.	Mod Rheumatol		in press	
Abe J, Izawa K, Nishikomori R, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Hiragi N, Hiragi T, Ohshima Y, Heike T	Heterozygous TREX1 p.Asp18Asn mutation can cause variable neurological symptoms in a family with Aicardi-Goutieres syndrome/familial chilblain lupus.	Rheumatology (Oxford)	52 (2)	406-408	2013
Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H	Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome.	Rheumatol Int	32 (12)	3761-3764	2012

Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito MK	Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.	Blood	120 (6)	1299-1308	2012
Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa JM, De Leener A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn ME, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman HM, Touitou I; European Molecular Genetics Quality Network	Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers.	Ann Rheum Dis.	71 (10)	1599-1605	2012
Kawai T, Nishikomori R, Heike T	Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Allergol Int.	61 (2)	207-217	2012
Hiejima E, Yasumi T, Kubota H, Ohmori K, Ohshima K, Nishikomori R, Nakase H, Chiba T, Heike T	Gastric ulcer and gastroenteritis caused by Epstein-Barr virus during immunosuppressive therapy for a child with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Rheumatology (Oxford)	51 (11)	2107-2109	2012

Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Kong XF, Abhyankar A, Heike T, Nakahata T, Nishikomori R, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Alzahrani M, Shehri MA, Elghazali G, Takihara Y, Kobayashi M	Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease.	Hum Mutat.	33 (9)	1377-1387	2012
Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nuno H, Kiyohara Y, Yoden A, Murata T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T	Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Blood	119 (23)	5458-5466	2012
Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto S, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Ohmori K, Nakahata T, Heike T	Multiple reversions of an IL2RG mutation restore T cell function in an X-linked severe combined immunodeficiency patient.	J Clin Immunol.	32 (4)	690-697	2012
Aoyama K, Amano H, Takaoka Y, Nishikomori R, Ishikawa O	Cryopyrin-associated periodic syndrome: a case report and review of the Japanese literature.	Acta Derm Venereol	92 (4)	395-398	2012
Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O	Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.	DNA Res.	19 (2)	143-152	2012

Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T	Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases.	J. Pediatr. Child Health	48	E122-125	2012
Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N	Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients.	J Clin Immunol.	32 (2)	221-229	2012
Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T	Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.	Clin Endocrinol (Oxf)	77	628-634	2012
Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, Hara T	Two cases of partial dominant interferon- γ receptor 1 deficiency that presented with different clinical courses of bacille Calmette-Guérin multiple osteomyelitis.	J Infect Chemother		in press	
Kusuhara K, Hoshina T, Saito M, Ishimura M, Inoue H, Horiuchi T, Sato T, Hara T	Successful treatment of a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept.	Pediatr Int	54	552-555	2012
Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, Mizuno Y, Hara T	NKRP1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection.	Hum Immunol	73	623-628	2012
Yamamura K, Ihara K, Ikeda K, Nagata H, Mizuno Y, Hara T	Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease.	Int J Immunogenet	39 (2)	119-125	2012
Onoyama S, Ihara K, Yamaguchi Y, Ikeda K, Yamaguchi K, Yamamura K, Hoshina T, Mizuno Y, Hara T	Genetic susceptibility to Kawasaki disease: analysis of pattern recognition receptor genes.	Hum Immunol	73	654-660	2012
Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T	Thrombocytosis in asplenia syndrome with congenital heart disease: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism.	Int J Cardiol		in press	

Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T	Treatment choice of immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Pediatr Blood Cancer	59	265-270	2012
Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T	Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection.	Pediatr Development Patho	15	151-155	2012
Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T	Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan.	Ann Rheum Dis		in press	
Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S	Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan.	Clin Rheumatol	31(12)	1713-1721	2012
Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S	Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Mod Rheumatol		in press	
Yuzurihara SS, Ao K, Hara T, Tanaka F, Mori M, Kikuchi N, Kai S, Yokota S	Human parechovirus-3 infection in nine neonates and infants presenting symptoms of hemophagocytic lymphohistiocytosis.	J Infect Chemother	19(1)	144-148	2012
Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S	Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab.	Mod Rheumatol	22(6)	871-876	2012
Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N	A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome.	J Allergy Clin Immunol	129	578-580	2012

Nada M, Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Kamatari Y, Tsutsumi N, Shirakawa M, Kondo N	Morecular analysis of the binding mode of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain proteins during TLR2 signaling.	Mol Immunol	52	108-116	2012
Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Kawamoto N, Kimura T, Kubota K, Yamamoto T, Funasaka T, Nakano H, Wong RW, Shirakawa M, Kondo N	TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88.	PLoS One	7	e38423	2012
Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N	In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome.	J Clin Immunol		in press	
Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N	Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism.	J Clin Immunol	32	1213-20	2012
Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu K	Familial Mediterranean Fever in Japan.	Medicine (Baltimore)	91	337-343	2012
Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K	Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever.	J Rheumatol	39	875-877	2012
Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration.	Mod Rheumatol	22	346-352	2012

Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors.	Mod Rheumatol	22	195-201	2012
Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K	Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome.	Exp Clin Endocrinol Diabetes	120	110-115	2012
Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K	Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases.	Rheumatol Int	32	483-487	2012
Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K	Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings.	Mod Rheumatol	22	654-658	2012
Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, Meng G, Strober W, Núñez G	Critical role for mast cells in interleukin-1 β -driven skin inflammation associated with an activating mutation in the Nlrp3 protein.	Immunity	37	85-95	2012
Kanazawa N	Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways	J Dermatol Sci	66	183-189	2012
Kanazawa N	Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy	Allergol Int	61	197-206	2012