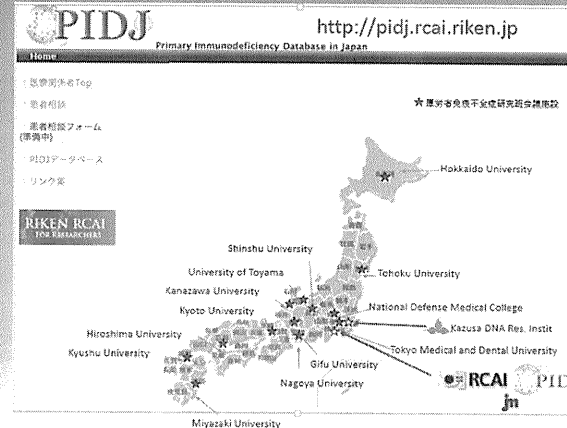
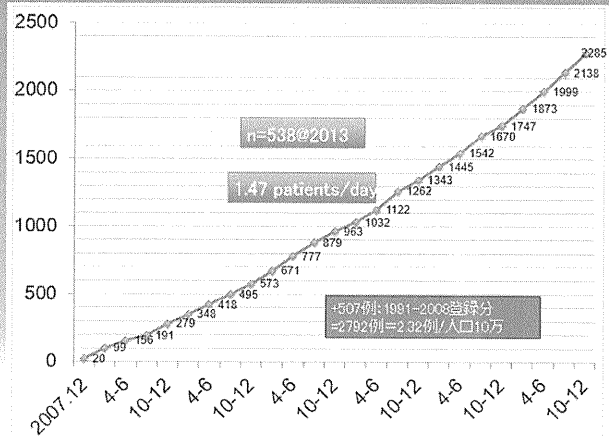


臨床アーカイブPIDJと連携した遺伝子解析体制の運用と原因未知免疫不全症例に対する全エクソン遺伝子解析

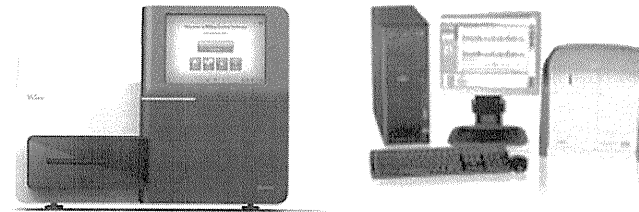
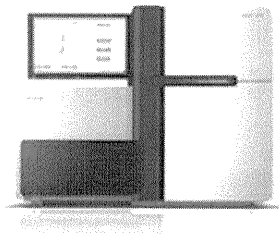
順調な登録数増加



免疫不全症の遺伝子解析体制

1. 次世代シーケンシング技術導入による遺伝子解析基盤強化とその運用

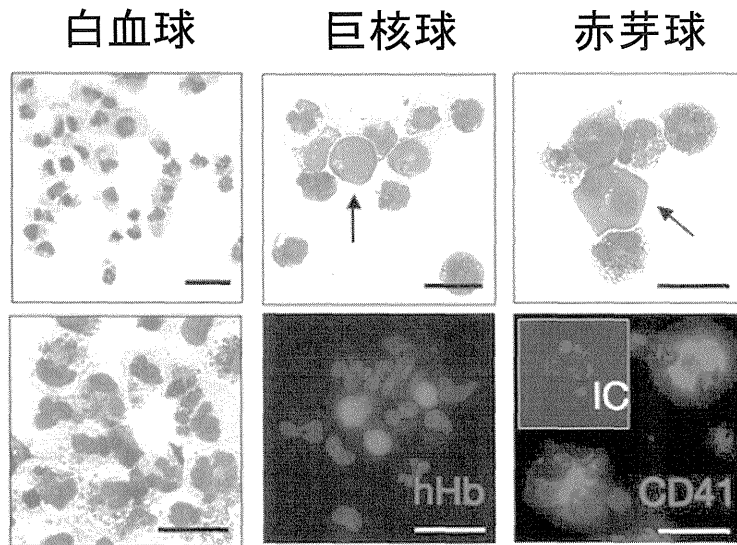
A. 小型次世代シーケンサーによるパネル遺伝子診断の導入・運用



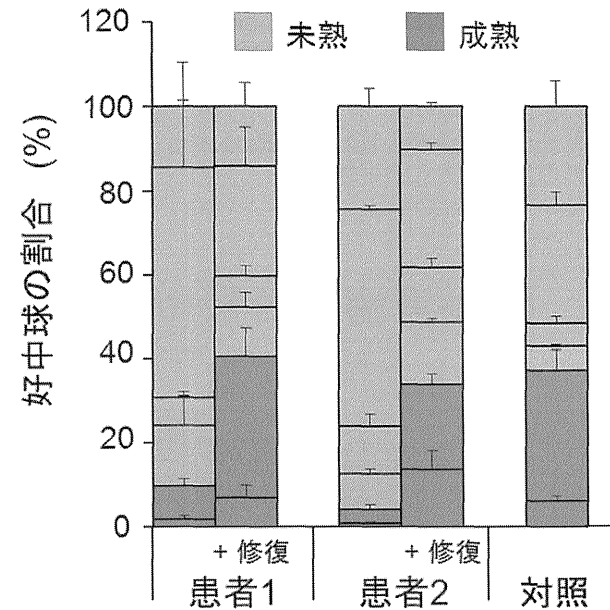
B. より網羅性の高い全エクソンシーケンシングとRNAシーケンシングの併用による病因解析

「疾患特異的iPS細胞を用いた先天性免疫不全症の病態解析」

iPS細胞からの血球分化系開発

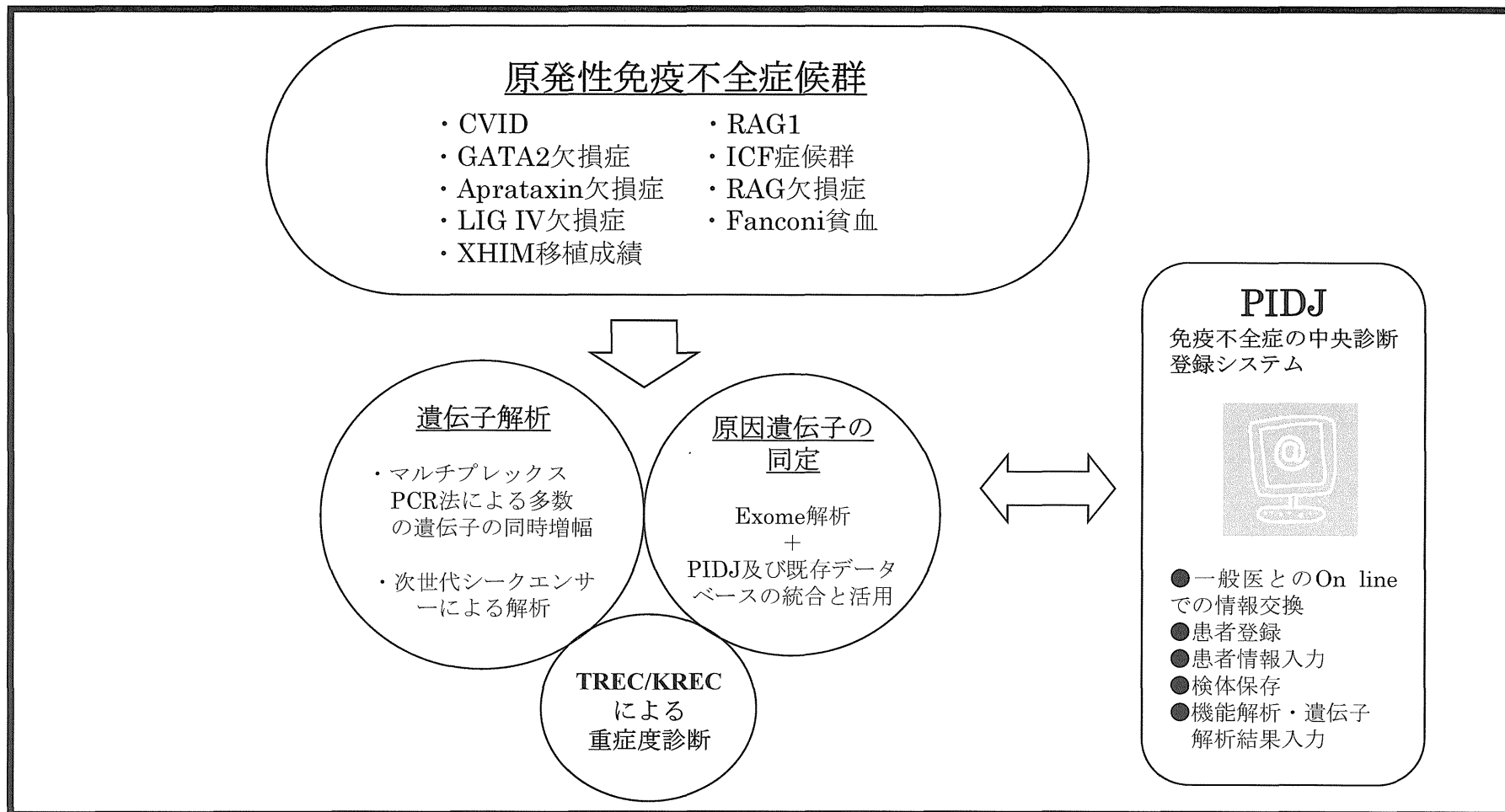


免疫不全症の病態再現



解説

1. 原発性免疫不全症の解析に適した、ヒト多能性幹細胞からの血球分化系を開発した。
2. この血球分化系を用いることで、疾患の病態(図は好中球成熟障害)を再現することに成功した。

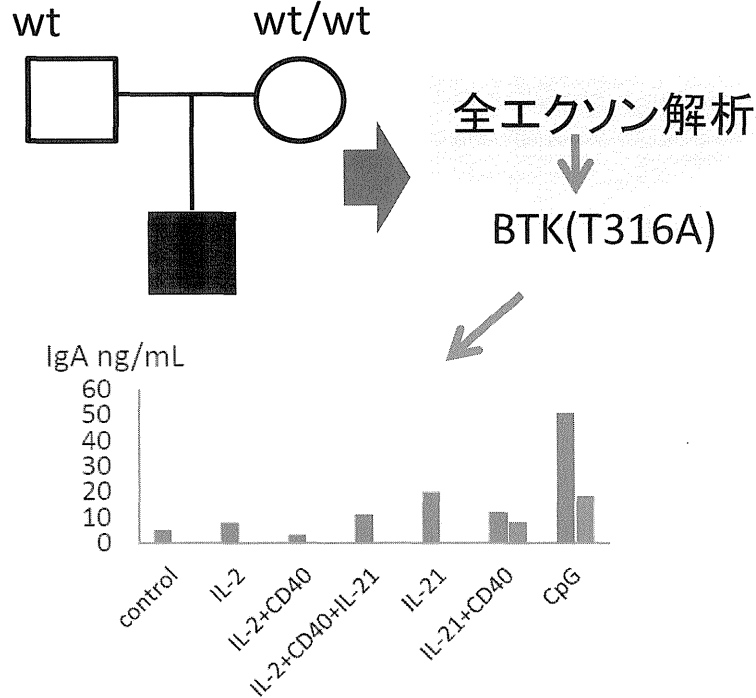


原発性免疫不全症群について以下の成果を上げた。

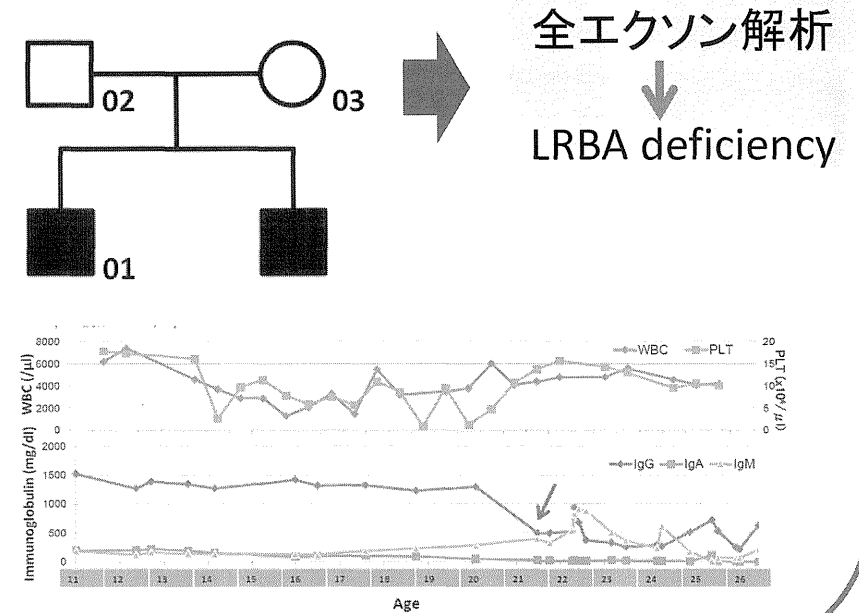
- ・ 迅速な遺伝子解析法の確立（a：マルチプレックスPCR法、b：次世代シーケンサー）
- ・ 原因遺伝子の同定（Exome解析）
- ・ TREC/KRECによる重症度診断
- ・ XHIM移植成績のまとめ
- ・ 疾患としてはCVID、RAG1、GATA2欠損症、ICF症候群、Aprataxin欠損症、RAG欠損症、LIG IV欠損症、Fanconi貧血）

以上の成果は、PIDJ（免疫不全症の中央診断登録システム）を活用して得られた。

1. IgA deficiencyの責任遺伝子同定



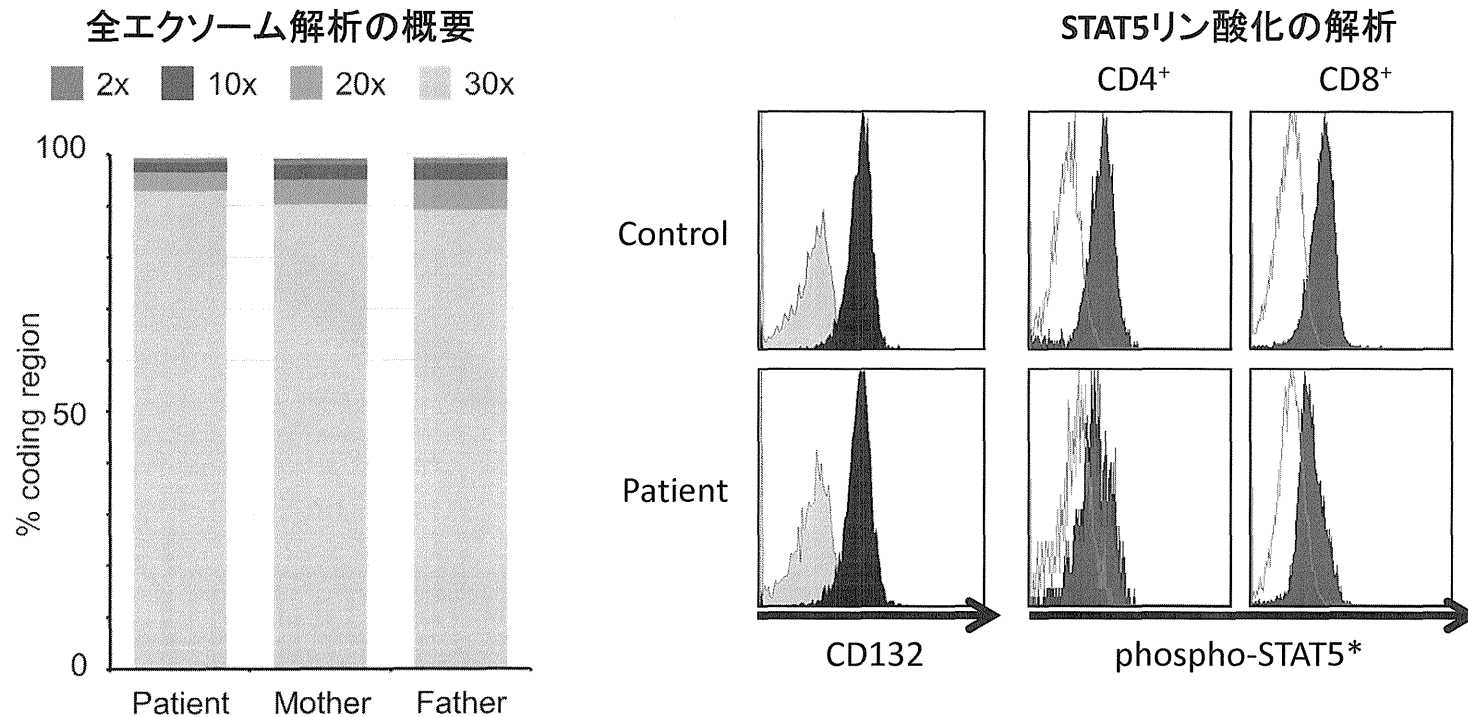
2. 自己免疫から発症する免疫不全症の責任遺伝子同定



7名の抗体産生不全症患者において家族を含む検体で全エクソン解析を行った。

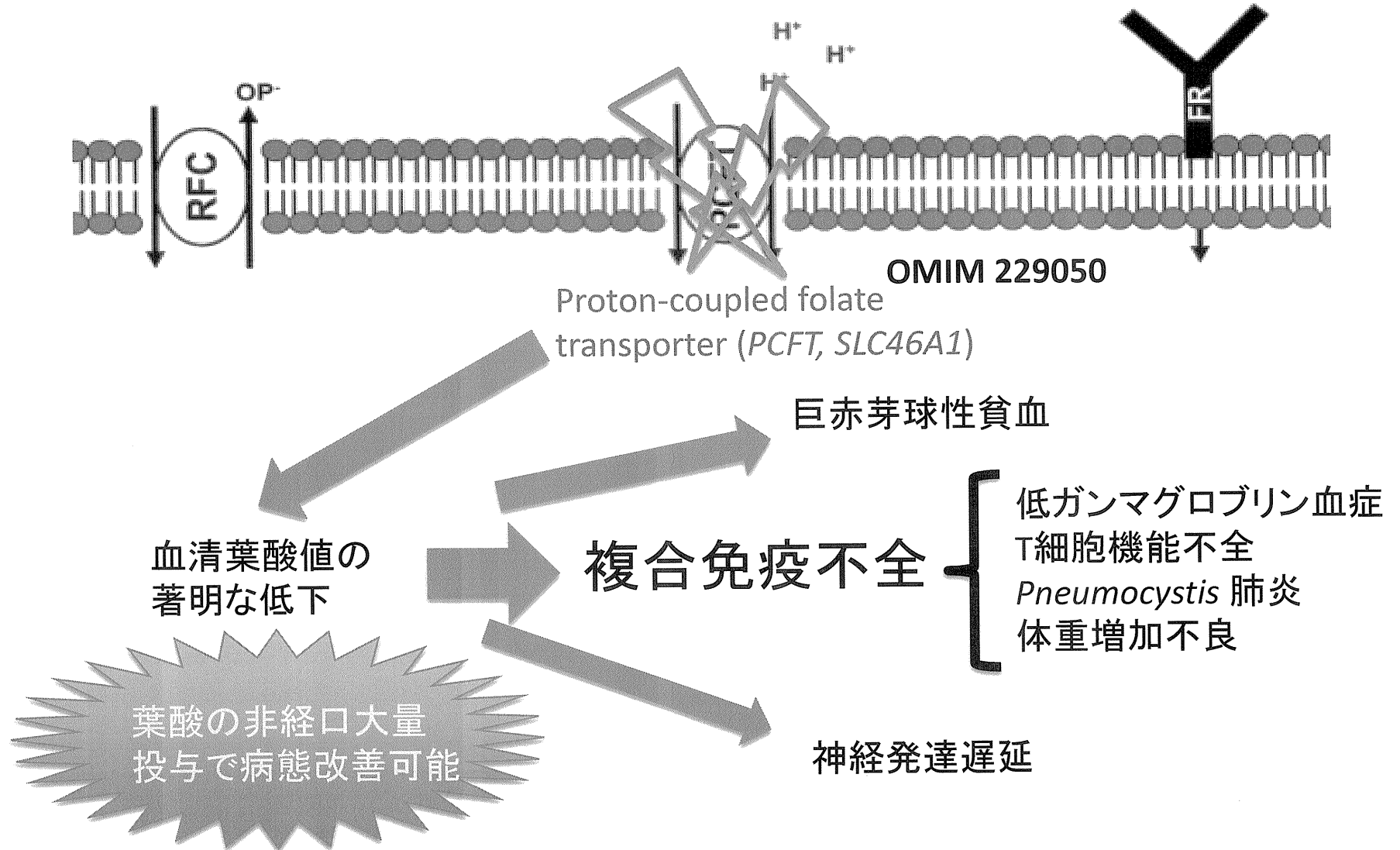
1. IgA欠損症を呈する患者での疾患関連遺伝子がB欠損症の責任遺伝子であるBTKであることを究明し、BTKがIgAへのクラススイッチに関与することを明らかにした。
2. 自己免疫疾患から発症した兄弟例において、その原因がLRBAであることを明らかにした。

De novo IL2RG遺伝子変異のmosaicismによる 遅発発症型重症複合型免疫不全症の1例



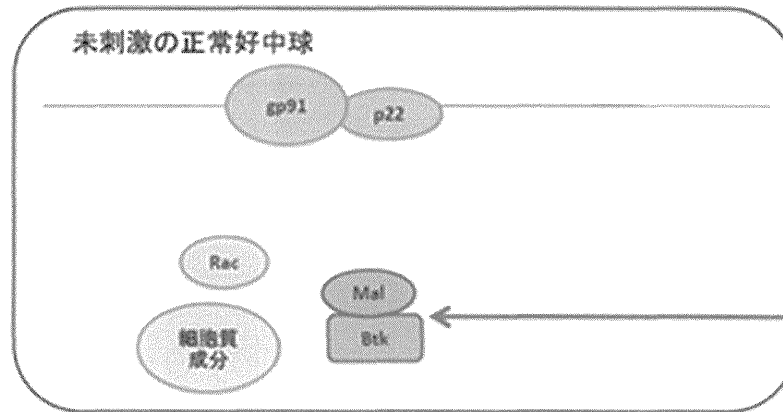
- ・非典型的な経過で発症した遅発発症免疫不全例について、本人・家族の全エクソーム解析を行い、これまでに報告していないde novo IL2RG遺伝子変異が同定された。
- ・患者リンパ球のCD132の発現は正常であったが、STAT5リン酸化反応は低下が認められた。
- ・Reversion mosaicismの存在が確認され、非典型的な発症に寄与していたものと考えられた。
- ・全エクソーム解析は、診断困難例の臨床診断に極めて有用である。

遺伝性葉酸吸収不全症は 複合免疫不全を呈する

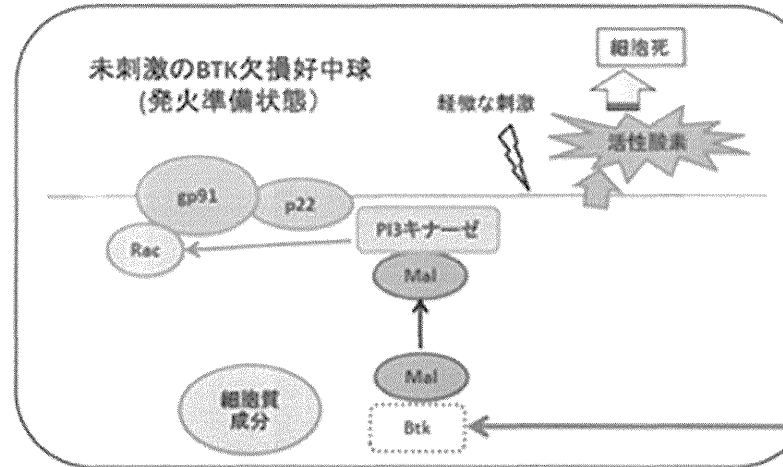


- 24 -

BTKが好中球過剰反応を抑える監視役であることを明らかに



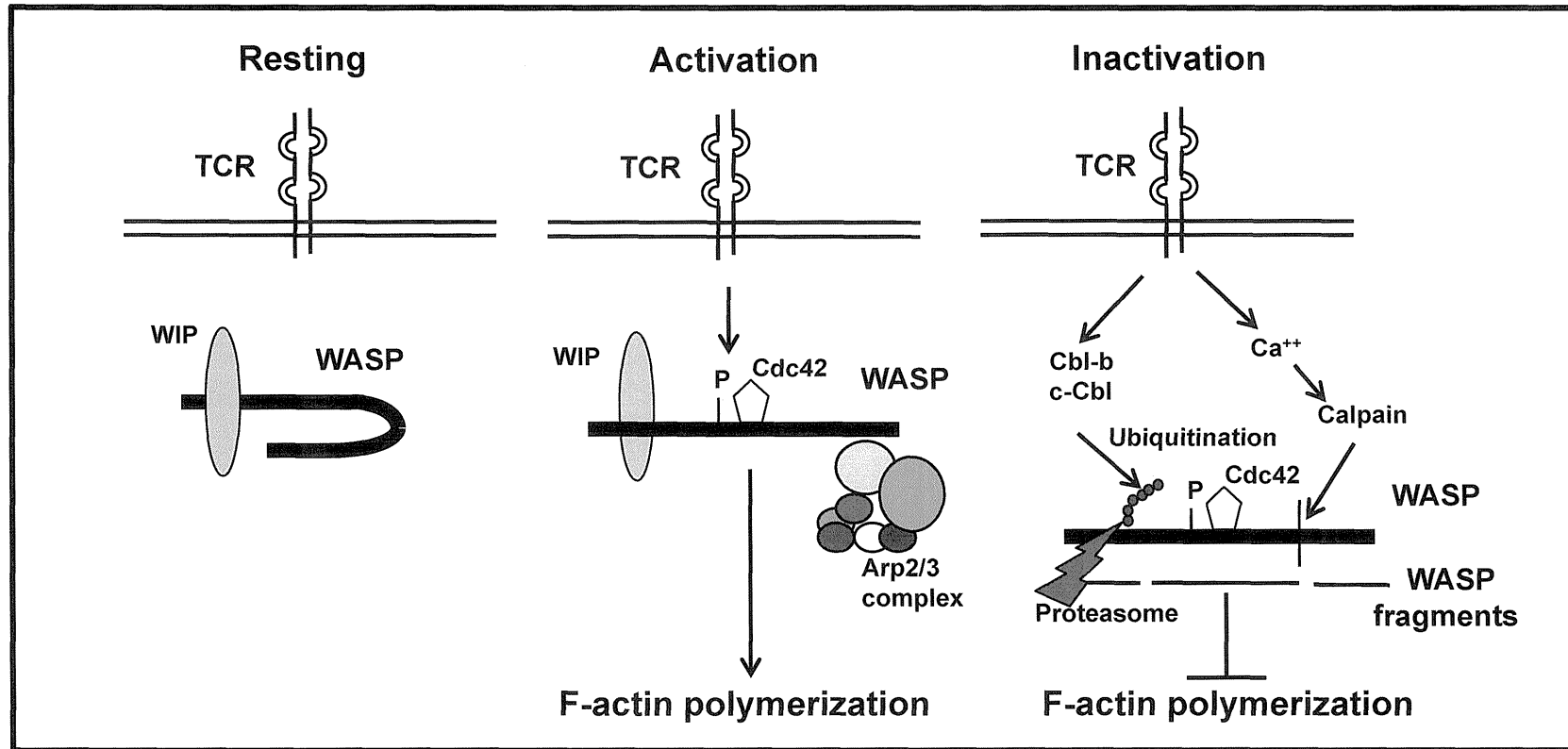
Btkは好中球が軽い刺激に反応しないように監視するお目付け役になっている。



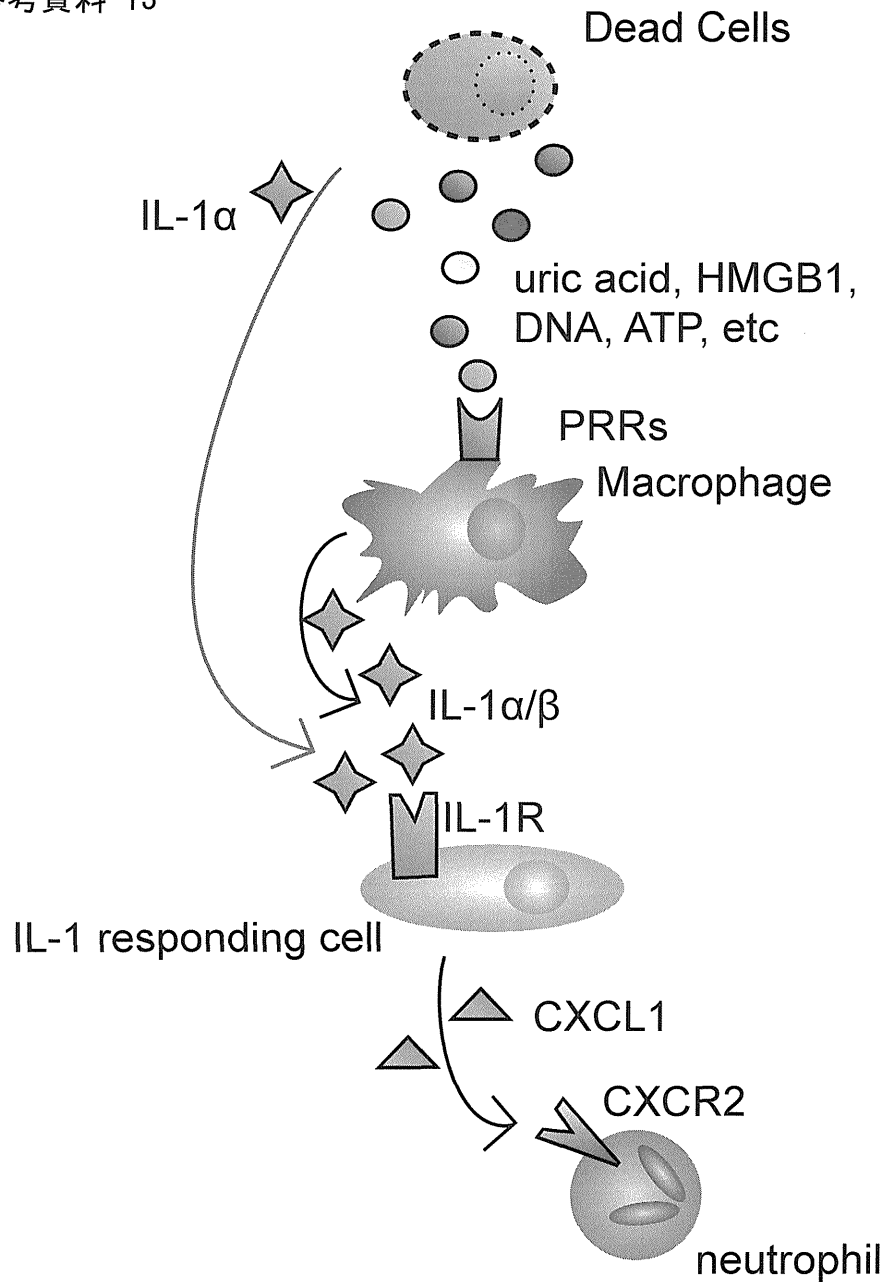
Btkがないとサーモスタットが働かず、好中球は攻撃準備段階。軽い刺激でも過剰反応して、好中球が死んでしまう

Honda F, et al. *Nat. Immunol.*, 13: 369-378, 2012

Activation and Inactivation of WASP in TCR Signaling



1. WASPはT細胞受容体シグナル伝達系の下流にあり、WIPと複合体を形成する。
2. 活性化のシグナルを受け、WASPは3次構造を変化させる。
3. 活性化後、WASPはカルパインとユビキチン化により蛋白分解を受ける。
このWASP蛋白分解機構は、アクチン重合化を機能的に負に制御する。

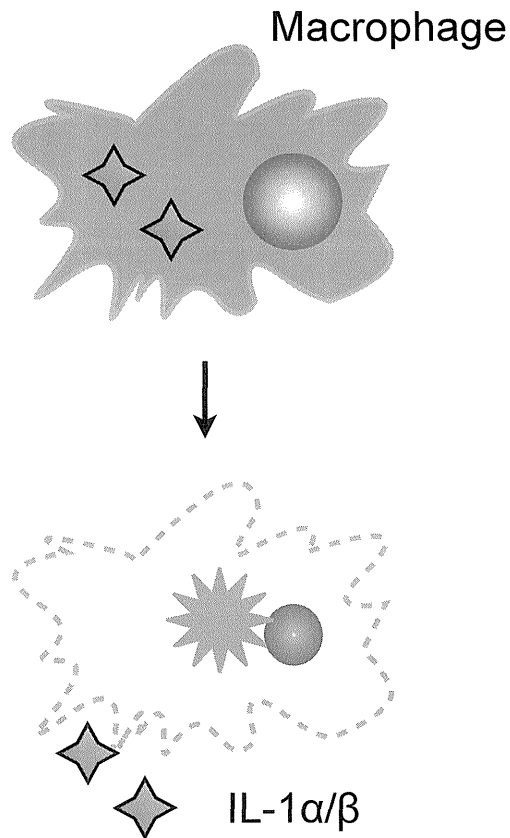


原発性免疫不全症や自己炎症性疾患において重要な炎症惹起機構である細胞死に対する炎症の機構を解明した。

・マウスモデルを用いて、さまざまな danger signal (尿酸、HMGB1、DNA、ATP、補体)の重要性とそのredundancyを示した。

・また、その過程において重要なインフラマソームの活性化機構とIL-1betaの成熟化における新規のメカニズムを発見した。

・インフラマソーム活性化機構はまだ謎に包まれており、その解明のためのhigh throughput screeningのための機構を開発した。



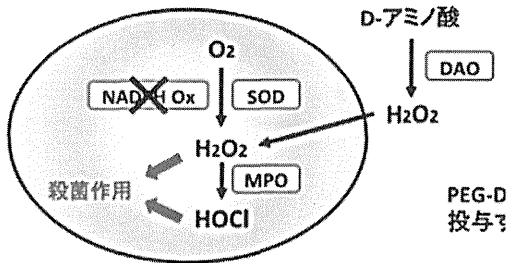
インフラマソーム活性化により、IL-1 α 放出、IL-1 β の活性化が認められる。また、細胞はpyroptosisという細胞死に陥る。

インフラマソーム活性化機構はまだ謎に包まれており、その解明のためのhigh throughput screeningのための機構を開発した。

- HEK293T細胞において、NLRP3の発現によるインフラマソームspeckleの形成、Nigericin投与による更なるspeckle形成の促進を定量的に再構成する系を構築した。
- クリオピリン関連周期性発熱と関連する機能亢進型NLRP3 (D303N, H312P, A352V, R260W) においては、野生型NLRP3に比較して、speckleの形成の亢進が認められた。
- 画像解析が high throughput system対応であることを生かし、インフラマソーム機能に関連する因子の新規同定を進めている。

「慢性肉芽腫症の病態解明・診断と治療」

DAOによるCGD好中球の機能回復

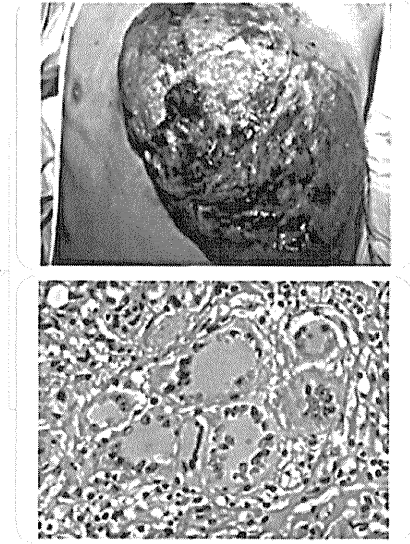
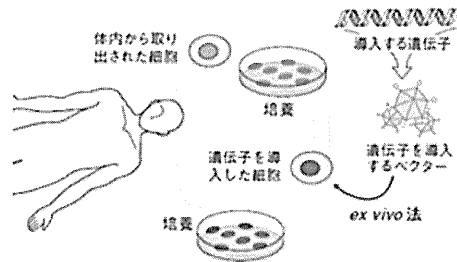


酵素補充療法

肉芽腫症の病態解明

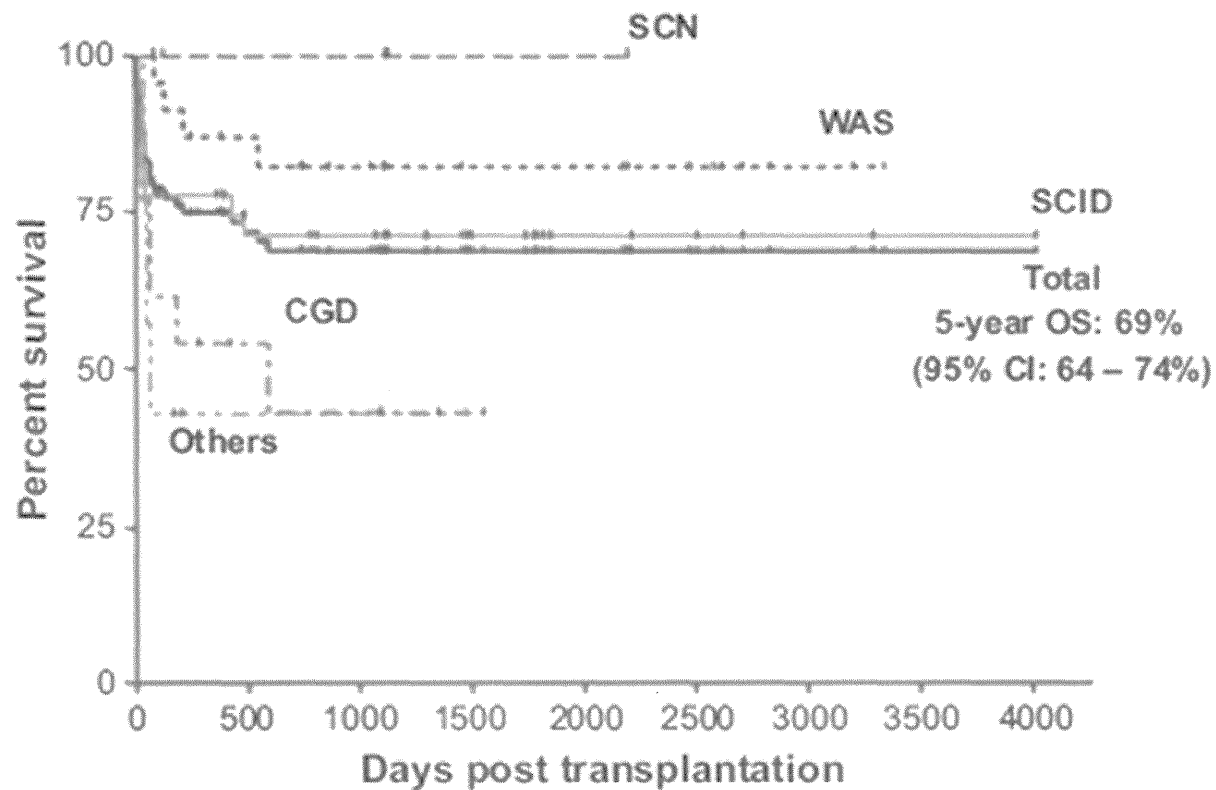
慢性肉芽腫症の病態解析・診断と治療

遺伝子治療



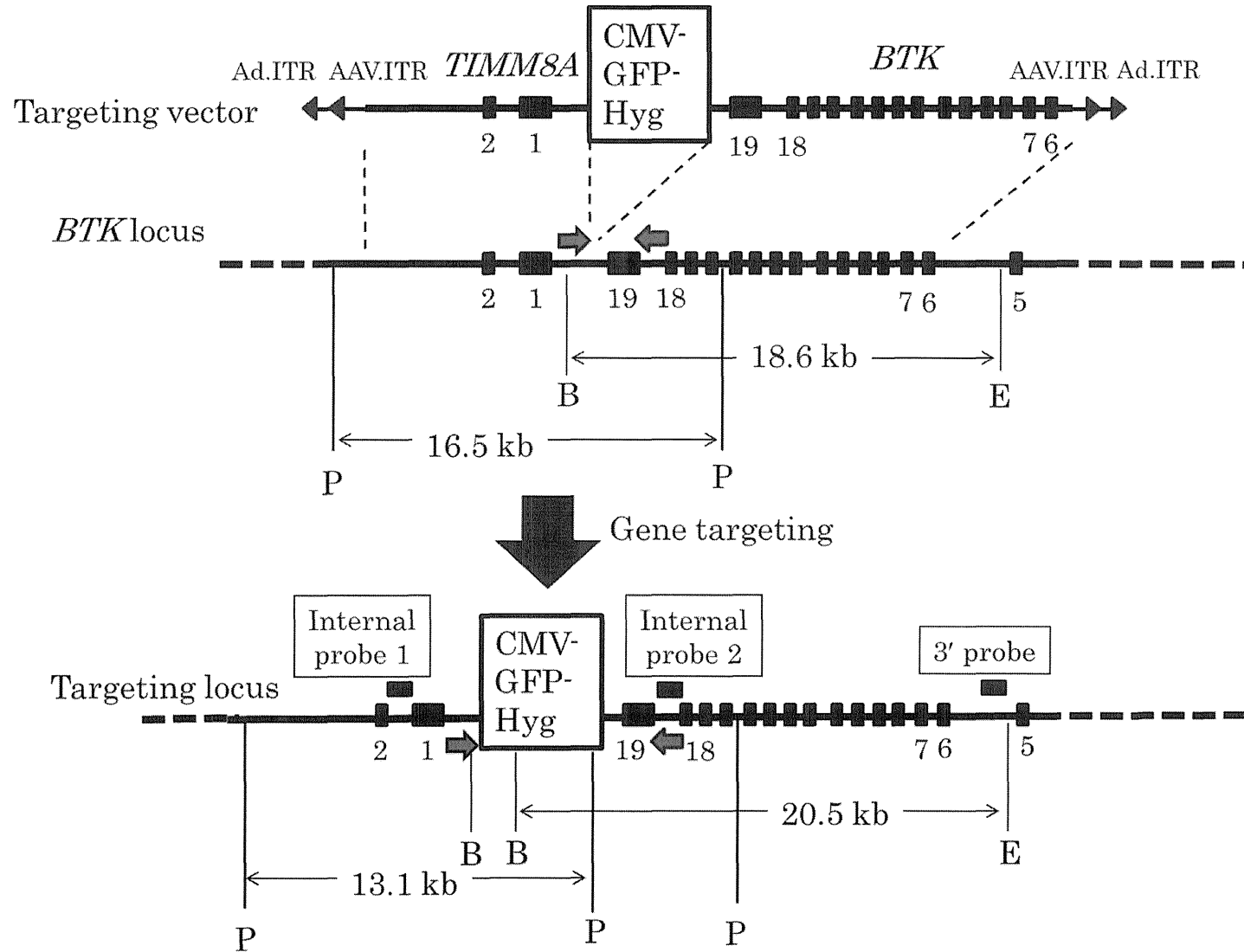
病態解明:「肉芽がなぜ出来るのか？」サイトカインを含めた病態解析を試みた。
 診断: Macrophageの分化と活性酸素産生機構の関係を明らかにしたい。
 遺伝子治療: 成育医療センターとの共同研究として進んでいる。
 酵素補充療法: DAO-PEGを用いた動物実験を計画中である。

原発性免疫不全症に対する臍帯血移植成績の報告

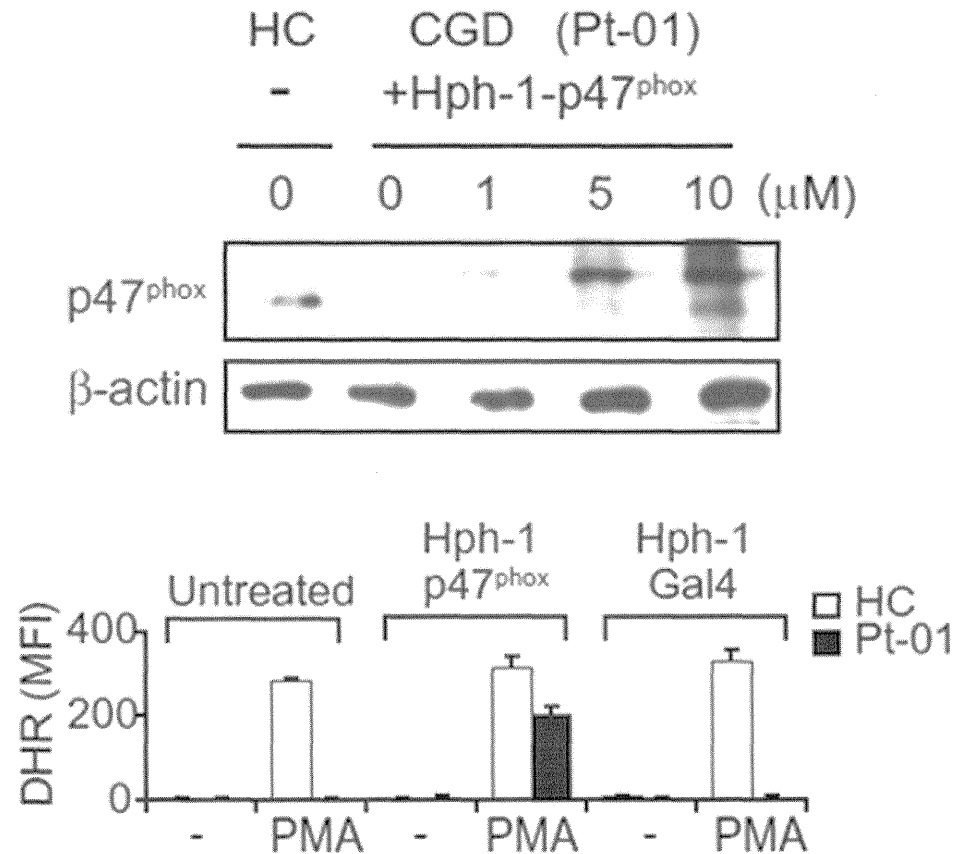


Morio T, et al. *Br J of Haematol*, 154, 363-372, 2011

Helper-dependent adenovirus/adeno-associated virus hybrid vector を用いた遺伝子修復研究



タンパク導入で慢性肉芽腫症の活性酸素能を正常化



Honda F, et al. *Biochem Biophys Res Comm.* 417:162-168, 2012.

Ⅱ 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	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
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	2013	593-610
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	2014	258-79
原 寿郎	原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2014年版－私はこう治療している	医学書院	東京	2014	1270-1
小林一郎、有賀正	多内分泌腺症、腸疾患を伴う免疫調節障害 (X連鎖性) (IPEX) 症候群.	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	233-5
大倉有加、有賀正	アデノシンデアミナーゼ欠損症とプリンスクレオシドフォスホリラーゼ欠損症	遠藤文夫、山口清次、大浦敏博、奥山虎之	先天性代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2014	290-3
有賀 正	小児の敗血症	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京		印刷中
今井耕輔	原発性免疫不全	監修：谷口 克 編集：宮坂昌之、小安重夫	標準免疫学 第3版	医学書院	東京	2013	392-433
布井博幸	インフルエンザの重症化因子	高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究班	重症新型インフルエンザ診断と治療の手引き	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2013	14-7,125-30
唐沢直希、中原彰彦、布井博幸	第14章 小児の発熱治療 禁忌事項	原 寿郎	小児の発熱とA to Z	診断と治療社	東京	2012	248-50
峯岸克行	原発性免疫不全症	矢崎義男	内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	1371-8
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	2013	1345-9
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	234-52
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	103-5
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	198-9
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	215-7
種市尋宙、宮脇利男	原発性免疫不全症候群 1. 液性免疫不全を主とする疾患	門脇孝、永井良三	カラー版 内科学	西村書店	東京	2012	1321-3
西田直徳、宮脇利男	免疫不全症 2. 主として抗体不全を示す疾患	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	160-6

有賀 正	原発性食細胞機能不全症	門脇孝、永井良三	内科学	西村書店	東京	2012	1329-32
有賀 正	免疫不全症候群	五十嵐隆	「発熱の診かたと対応」小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2011	190-3
有賀 正、大倉有可	補体欠損症	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	191-7
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	840-42
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	1333-4
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
近藤直実	アレルギー疾患における免疫療法と分子標的治療の位置付け	近藤直実	最新 アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療—理論と実践	診断と治療社	東京	2012	2-9
近藤直実	アレルギーのテーラーメイド治療	近藤直実	最新 アレルギー疾患の免疫療法と分子標的治療—理論と実践	診断と治療社	東京	2012	27-35
谷内江昭宏	Majeed症候群	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	218-20
谷内江昭宏	DIRA (インターロイキン1受容体アンタゴニスト欠損症)	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	221-3
谷内江昭宏	家族性地中海熱 (FMF)	近藤直美、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	67-9
谷内江昭宏	Case 1. 家族性地中海熱 (FMF)	近藤直美、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	198-9
八角高裕、平家俊男	家族性地中海熱	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	200-4
八角高裕、平家俊男	高IgD症候群	原 寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	205-8
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	32-9
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	70-2
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	73-7
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	200-1

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	202-3
笹原洋二	複合免疫不全症	原 寿郎	小児の発熱A to Z	診断と治療社	東京	2012	155-9
笹原洋二	DiGeorge症候群	小児内科、小児外科編集委員	小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	234-5
原 寿郎	小児のHIV感染症	山口 徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011年度版	医学書院	東京	2011	1195-6
原 寿郎	9. 症候と鑑別診断 1. 発熱	佐地 勉、竹内義博、原 寿郎	ナーズの小児科学 改定5版	中外医学社	東京	2011	133-6
原 寿郎	6. 免疫、アレルギー性疾患 A. 免疫不全	佐地 勉、竹内義博、原 寿郎	ナーズの小児科学 改定5版	中外医学社	東京	2011	299-305
水野由美、原寿郎	Q99 髄膜炎について、教えてください	五十嵐 隆	ナーシングケア Q&A ~これだけは知っておきたい小児ケア Q&A~第2版 (改訂版)	総合医学社	東京		印刷中
原 寿郎	免疫不全、無γグロブリン血症、重症複合免疫不全症、母子免疫、新生児溶血症		岩波生物学辞典 第5版	岩波書店	東京		印刷中
有賀 正	原発性免疫不全症	山口 徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011年度版。私はこう治療している。	医学書院	東京	2010	1196-7
有賀 正	生体防衛と免疫不全疾患	五十嵐 隆	小児科学 (第10版)	文光堂	東京	2011	463-94
水谷修紀、高木正稔、森尾友宏	RALD: ALPSとJIMMLの交差点にある新たな疾患	高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	ALD Annual Review 2012	中外医学社	東京	2012	p131-9
森尾友宏	オーメン症候群、イヴェマルク症候群、ディ・ジョージ症候群	福井次矢、辻 省次	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2011	p630, p645, p646

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Kumaki S, <u>Sasahara Y</u> , Kamachi Y, Muramatsu H, <u>Morio T</u> , Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, <u>Kojima S</u> , Tsuchiya S, <u>Hara T</u>	B cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID.	Int J Hematol	98	355-60	2013
Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, <u>Hara T</u>	A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells.	J Clin Immunol	33	1018-26	2013
Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, <u>Heike T</u> , <u>Hara T</u> , 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	31	302-9	2013
Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, <u>Heike T</u> , <u>Hara T</u> , Imagawa T	Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan.	Mod Rheumatol	23	425-9	2013
Ninomiya T, Takada H, Nagatomo Y, Nanishi E, Nagata H, Yamamura K, Doi T, Ikeda I, <u>Hara T</u>	Development of Kawasaki disease in a patient with PFAPA.	Pediatr Int	55	801-2	2013
Fukazawa M, Hoshina T, Nanishi E, Nishio H, Doi T, Ohga S, <u>Hara T</u>	Neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a vertical transmission of coxsackievirus B1.	J Infect Chemother	19	1210-3	2013
Higuchi Y, Shimizu J, Hatanaka M, Kitano E, Kitamura H, Takada H, Ishimura M, <u>Hara T</u> , <u>Ohara O</u> , Asagoe K, Kubo T	The identification of a novel splicing mutation in C1qB in a Japanese family with C1q deficiency: a case report.	Pediatr Rheumatol Online J	11	41	2013
Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, <u>Hara T</u>	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	19	757-60	2013
<u>Ariga T</u>	A possible turning point in the hematopoietic stem cell gene therapy for primary immunodeficiency diseases?: lentiviral vectors could take the place of retroviral vectors.	Expert Rev. Clin. Immunol.	11	1015-8	2013
Sato T, Takahashi H, Hayakeyama S, Iguchi A, <u>Ariga T</u>	TRIM45 directly interacts with RACK1 and negatively regulates PKC-mediated signaling pathway.	Oncogene		in press	
Ichikawa M, Arai Y, Haruta M, Furukawa S, <u>Ariga T</u> , Kajii T, Kaneko Y	Meiosis error and subsequent genetic and epigenetic alterations invoke the malignant transformation of germ cell tumor.	Gene, Chromosome & Cancer	52	274-86	2013
<u>Kanegane H</u> , Taneichi T, Nomura K, Wada T, Yachie A, <u>Imai K</u> , <u>Ariga T</u> , Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T	Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Transplant	17	E29-E32	2013
Okura Y, Takezaki S, Yamazaki Y, Yamada M, Kobayashi I, <u>Ariga T</u>	Rapid progression to pulmonary arterial hypertension crisis associated with mixed connective tissue disease in an 11-year-old girl.	Eur J Pediatr	172	1263-5	2013
Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Oba K, Togashi T, <u>Ariga T</u> , Ishiguro N	Comparison of the clinical effectiveness of Zanamivir and Laninamivir Octanoate for children with influenza A and B in the 2011-2012 season.	Influenza and other respiratory viruses		in press	
Okamoto T, Sasaki S, Yamazaki T, Sato Y, Ito H, <u>Ariga T</u>	Prevalence of CD44-positive glomerular parietal epithelial cells reflects podocyte injury in adriamycin nephropathy.	Nephron Exp Nephrol	124	11-8	2013
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, <u>Ohara O</u> , <u>Kanegane H</u> , Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, <u>Morio T</u> , <u>Imai K</u> , <u>Nonoyama S</u>	Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol	131	1437-40	2013
Kakiuchi S, <u>Nonoyama S</u> , Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M	Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1.	J Clin Microbiol	51	356-9	2013
Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, <u>Nonoyama S</u> , Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis.	Pediatr Dermatol	30	29-35	2013
Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, <u>Nonoyama S</u> , Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Salivary Cortisol Response to Stress in Young Children with Atopic Dermatitis.	Pediatr Dermatol	30	17-22	2013
Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz, Conley M.E., Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco J.L., Geha R.S., Hammarström L, <u>Nonoyama S</u> , Ochs H.D., Roifman C, Seger R, Tang M.L.K., Puck J.M., Chapel H, Notarangelo L.D., Casanova J.L	A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside.	J Clin Immunol	33	1078-87	2013

Kojima R, Ohno T, Iikura M, Niki T, Hirashima M, Iwaya K, Tsuda H, Nonovama S , Matsuda A, Saito H, Matsumoto K, Nakae S	Galectin-9 enhances cytokine secretion, but suppresses survival and degranulation, in human mast cell line.	PLoS One	9	e86106	2014
Horiuchi K, Imai K , Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonovama S	Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells.	J Clin Allergy Immunol		in press	
Unno J, Takagi M, Piao J, Sugimoto M, Honda F, Maeda D, Masutani M, Kiyono T, Watanabe F, Morio T , Teraoka H, Mizutani S	Artemis-dependent DNA double-strand break formation at stalled replication forks.	Cancer Sci	104	703-10	2013
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	33	857-64	2013
Shimizu M, Kanegane H , Wada T, Motoyoshi Y, Morio T , Candotti F, Yachie A	Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia.	J Allergy Clin Immunol	131	587-90	2013
Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K , Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y , Jakob M, Morio T , Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S	Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia.	Pediatr Blood Cancer	60	836-41	2013
Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O , Kanegane H , Pasic S, Pan-Hammerstrom Q, van Zelm MC, Morio T , Imai K , Nonovama S	Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles.	J Allerg Clin Immunol	131	1437-40	2013
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	290	164-8	2013
Rawat A, Singh S, Suri D, Gupta A, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Vaiphei K, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K , Nonovama S , Oshima K, Mitsui N, Ohara O , Chan KW, Lau YL	Chronic Granulomatous Disease: Two Decades of Experience From a Tertiary Care Centre in North West Indi.	J Clin Immunol		Epub ahead of print	
Okuno Y, Murakoshi A, Negita M, Akane K, Kojima S , Suzuki H	CD8+ CD122+ regulatory T cells contain clonally expanded cells with identical CDR3 sequences of the T-cell receptor beta chain.	Immunology	139	309-17	2013
Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S	Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia.	Nat Genet	45	937-41	2013
Wada T, Itoh M, Maeba H, Toma T, Niida Y, Saikawa Y, Yachie A	Intermittent X-linked thrombocytopenia with a novel WAS gene mutation.	Pediatr Blood Cancer		in press	
Wada T, Kanegane H , Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A	Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency.	Cytokine	65	74-8	2014
Wada T, Sakakibara Y, Nishimura R, Toma T, Ueno Y, Horita S, Tanaka T, Nishi M, Kato K, Yasumi T, Ohara O , Yachie A	Down-regulation of CD5 expression on activated CD8(+) T cells in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with perforin gene mutations.	Hum Immunol	74	1579-85	2013
Ishikawa S, Shimizu M, Ueno K, Sugimoto N, Yachie A	Soluble ST2 as a marker of disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis.	Cytokine	62	272-7	2013
Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, Cañellas J, Takei S, Kobayashi N, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Ortiz E, Rius F, Anton J, Iglesias E, Jimenez-Treviño S, Vargas C, Fernandez-Martin J, Calvo I, Hernández-Rodríguez J, Mendez M, Dordal MT, Basagaña M, Bujan S, Yashiro M, Kubota T, Koike R, Akuta N, Shimoyama K, Iwata N, Saito MK, Ohara O , Kambe N, Yasumi T, Izawa K, Kawai T, Heike T , Yagüe J, Nishikomori R, Aróstegui JI	Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes.	Ann Rheum Dis		in press	
Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, Kato M, Mitsui N, Izawa K, Awaya T, Kawai T, Yasumi T, Toyoshima I, Hasegawa K, Ohshima Y, Hiragi T, Sasahara Y , Suzuki Y, Kikuchi M, Osaka H, Ohya T, Nimomiya S, Fujikawa S, Akasaka M, Iwata N, Kawakita A, Funatsuka M, Shintaku H, Ohara O , Ichinose H, Heike T	A nationwide survey of Aicardi-Goutieres syndrome patients identifies a strong association between dominant TREX1 mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study.	Rheumatology		in press	
Kawai M, Yoshikawa T, Nishikomori R, Heike T , Takahashi K	Obvious optic disc swelling in a patient with cryopyrin-associated periodic syndrome.	Clin Ophthalmol	7	1581-5	2013