

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

**原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制
構築、データベースの確立に関する研究**

研究代表者 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

原発性免疫不全症候群（PID）は指定難病および小児慢性特定疾患に指定されている稀少難病であり、400 種類以上の疾患がある。令和元年度までに策定された 7 再分類 52 疾患の診療ガイドラインについて、見直し、update、CQ の設定・追補の必要性があると考えられた。令和 3 年度は 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群について体系的な追記と改訂を行った。

難病プラットフォームでの登録項目の設定を完了し、令和 2 年度に引き続いて各分担施設において、PIDJ 休止後のデータの整理を開始した。

PID の原因となる全責任遺伝子を体系的に解析できる体制を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認を行った。

分類不能型免疫不全症と慢性肉芽腫症の移行医療ガイドラインを小児科、成人診療科が合同で策定した。

令和 3 年に患者会と数回のミーティングを行い、11 月 28 日に医療相談会を行った。

予防接種についてのアンケート調査を取りまとめ、BCG 接種に伴う副反応について報告した。

本研究により PID の適切な診療が可能になり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

研究分担者

| | | |
|--------|---------------------------|-------|
| 野々山 恵章 | 防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座 | 教授 |
| 山田 雅文 | 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 | 准教授 |
| 笹原 洋二 | 東北大学大学院医学研究科 | 准教授 |
| 平家 俊男 | 京都大学大学院医学研究科 | 名誉教授 |
| 西小森 隆太 | 久留米大学医学部小児科学教室 | 准教授 |
| 高田 英俊 | 筑波大学医学医療系 | 教授 |
| 小野寺 雅史 | 国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター | センター長 |
| 和田 泰三 | 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 | 教授 |
| 大西 秀典 | 岐阜大学大学院医学系研究科 | 教授 |
| 村松 秀城 | 名古屋大学医学部附属病院小児科 | 講師 |
| 八角 高裕 | 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 | 准教授 |
| 岡田 賢 | 広島大学大学院医学系科学研究科 | 教授 |
| 峯岸 克行 | 徳島大学先端酵素学研究所免疫アレルギー学 | 教授 |
| 大賀 正一 | 九州大学大学院医学研究院 | 教授 |
| 堀内 孝彦 | 九州大学病院別府病院内科 | 教授 |
| 保田 晋助 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 | 教授 |
| 藤尾 圭志 | 東京大学医学部附属病院 | 教授 |

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群のより良い診療体制・移行期医療の構築を目的として、診療ガイドラインの改訂・追補・学会承認、移行医療ガイドラインの策定・学会承認と移行医療の推進、疾患データベースの構築と運用、患者診療体制の構築と維持、患者交流・相談会の開催、予防接種相談体制の確立を本研究の目的とする。

B. 研究方法

令和 3 年度は原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患の診療ガイドラインのうち 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群について、Minds に準拠して診療ガイドライン案を策定した。

さらに患者データの収集・解析、難病プレットホームへの格納、診療・連携体制の構築、診断方法・重症化指標の確立、移行医療ガイドライン策定、患者相談体制構築、予防接種相談体制構築を行った。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱った。遺伝子解析等の研究は、東京医科歯科大学ならびに各研究分担者の所属する施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 国際免疫連合 (IUIS) 2019 分類に基づく診療ガイドラインの改訂と学会承認

診療ガイドライン策定では、Minds に準拠して可能な限りシステムティックレビューを行い、CQ も推奨度を加えて策定した。

令和 3 年度は、7 細分類ごとに 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候

群を選び、診療ガイドラインを改訂した。改訂した 26 疾病とその細分類は以下の通りである。

1) 複合免疫不全症

細網異形成症

Omenn 症候群

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症

CD8 欠損症

1 から 9 までに掲げるほかの、複合免疫不全症

2) 免疫不全を伴う特徴的な症候群

毛細血管拡張性運動失調症

ナイミーヘン染色体不安定症候群

ICF 症候群

さまざまなカテゴリーに属する症候群

3) 液性免疫不全を主とする疾患

分類不能型免疫不全症

高 IgM 症候群

IgG サブクラス欠損症

選択的 IgA 欠損症

24 から 30 までに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

4) 免疫調節障害

チェディアック・東症候群

X 連鎖リンパ増殖症候群

32 から 34 までに掲げるもののほかの、液性免疫不全を主とする疾患

5) 食細胞機能不全症および欠損症

周期性好中球減少症

35 および 36 に掲げるもののほかの、慢性的経過をたどる好中球減少症

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

36 から 43 までに掲げるもののほかの、白血球異常症

6) 自然免疫異常

IRAK4 欠損症

MyD88 欠損症

慢性皮膚粘膜カンジダ症

45 から 48 までに掲げるもののほかの、
自然免疫異常

7) 先天性補体欠損症

遺伝性血管性浮腫 (C1 インヒビター欠損症)

52 および 51 に掲げるもののほかの、先
天性補体欠損症

これらの診療ガイドラインについて日本
免疫不全・自己炎症学会ならびに臨床免疫
学会、小児感染症学会にて学会承認を得る
予定としている。

2) 患者データの収集・解析と難病プラッ
トフォームへの格納

難病プラットフォームでの登録項目の設
定はすでに完了し、令和 2 年度から引き続
いて各分担施設において、2016 年度まで稼
働していたデータベースである Primary
Immunodeficiency Database in Japan
(PIDJ) 休止後のデータの整理を開始して
いる。また過去データの登録・移行、欠落デ
ータの補完の検討を行った。

3) 診療・連携体制の構築、診断方法・重症
化指標の確立

原発性免疫不全症候群の原因となるすべ
ての責任遺伝子を体系的に解析できる体制
を維持し、診療ガイドラインへの掲載や、細
分類・疾患毎の解析遺伝子についての確認
を行った。この遺伝子解析施設を核にして、
全国の原発性免疫不全症候群の診断・診療
ネットワークを構築した。また AMED 成育

疾患克服等総合研究事業「原発免疫不全症
候群に対する新生児マススクリーニング法
の開発」(代表者 今井耕輔)との連携(ス
クリーニング陽性後の診断体制)について
協議を行った。

4) 移行医療ガイドライン策定

分類不能型免疫不全症と慢性肉芽腫症の
移行医療ガイドラインを小児科と成人診療
科が合同で策定した。

5) 患者相談体制の構築

令和 3 年に患者会 (NPO 法人 PID つば
さの会) 理事と数回のミーティングを開催
し、11 月 28 日には医療相談会 (患者向け
勉強会、交流会の開催)を行った。令和 4 年
2 月の班会議においても患者会と交流を行
った。

6) 予防接種相談体制構築

ワーキンググループ (グループ長 高田
英俊)が中心となり、令和 2 年度にアンケ
ート調査を取りまとめた。成果の一部、特に
BCG 接種に対する副反応を中心に英文誌
(Hosaka S, et al. J Clin Immunol 2022)
にて発表した。本調査の結果を踏まえて、予
防接種相談体制の構築を行った。

D. 考察

原発性免疫不全症候群 7 細分類 52 疾患
のうち 26 疾患 (ならびにさまざまなカテゴ
リーに属する症候群について専門家により
診断基準、重症度分類案、診断フローチャ
ート案および診療ガイドライン案を作成した。
可能な限り Minds に準拠してシステムティ
ックレビューを行った。今回作成した診療
ガイドラインは日本免疫不全・自己炎症学

会から認証を得たのちに、難病情報センターや各学会のホームページでの公開、学会講演会、一般医への印刷物の配布などで広く周知する予定である。

原発性免疫不全症候群は稀少疾患であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的にみても少ない。これまでの患者登録データ (PIDJ など) を活用するのみならず、従来データに加えて新規データを難病プラットフォームに格納することによりよりエビデンスレベルの高い疫学研究高め、国際協調を推進する。

原発性免疫不全症候群は、稀少疾患であるのみならず非典型例も多く、専門的な医療を必要とし、診断や診療には専門医の関与が欠かせない。専門医への相談体制の構築・維持を行った。また原発性免疫不全症候群の約半数は成人患者でありながら、成人診療科での専門医が極めて少ない。そこで成人患者が多い分類不能型免疫不全症ならびに慢性肉芽腫症における移行医療ガイドラインを作成し、成人診療科でも安心して診療が受けられる体制を作る。

患者会と密な連携を図り、患者が抱える不安を拾い上げ、払拭できるような相談体制を構築する。

一部の予防接種は原発性免疫不全症候群患者に対して禁忌であり、問診での疑い症例や誤接種患者への対応、予防接種に関する相談体制の構築を図る。

E. 結論

原発性免疫不全症候群のうち 26 疾患ならびにさまざまなカテゴリーに属する症候群の診療ガイドラインの改訂ならびに策定を行った。本研究により原発性免疫不全症

候群の適切な診療が可能となり、難病診療レベルの向上および難病支援の構築に貢献した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：巻末参照

1. Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H, Hiratoko K, Ichigi Y, Hirata K, Tamura Y, Murakoshi M, Yamashita M, Nakatani H, Shimoda M, Ishii T, Udagawa T, Shimizu M, Kanegane H, **Morio T**. Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child. *J Infect Chemother*. [Online ahead of print]
2. Manry J, Bastard P, Gervais A, Voyer TL, Rosain J, Philippot Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen L, Shaw E, **Morio T**, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Mégarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath J, Franco J, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P,

- Castagnoli R, Delmonte O, Zhang Y, Snow A, Holland S, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias A, Lorenzo L, Boucherit S, Anglicheau D, Planas A, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum R, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha A, Bakkouri JE, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarstrom Q, Hammarstrom L, Dupont A, Kurolap A, Metz C, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros L, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye S, Burrell S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klopperk A, Kann N, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulangeat M, Marlet J, Koning R, Reyes L, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig M, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer A, Kennelly S, Bourke N, Halwani R, Sharif-Askari F, Dorgham K, Sallette J, Mehlal-Sedkaoui S, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh D, Erikstrup C, Condino-Neto A, Prando C, Bondarenko A, Spaan A, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton R, Mane S, Anderson M, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Andreacos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, deLamballerie X, Burdet C, Bouadma L, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen P, Rodríguez-Gallego C, Piemonti L, Notarangelo L, Su H, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice C, Tiberghien P, Zhang Q, Casanova JL, Abel L, Cobat A. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. *Res Sq.* [Epub ahead of print]
3. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, **Morio T**. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol.* [Epub ahead of print]
 4. Tomomasa D, Tanita K, Higashi S, Tasaka Y, Shimamura T, Sakurai U, Matsubara T, Okada S, **Morio T**, Kanegane H. Early diagnosis of partial interferon- γ receptor 1 deficiency prevents the development of Bacille de Calmette et Guérin osteomyelitis. *Clin Immunol.* **235**:108933, 2022.
 5. Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa

- S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, **Morio T**, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Schmid JP, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol.* **149**:736-746, 2022.
6. Tomomasa D, Sato T, Hasegawa T, **Morio T**, Kanegane H. Cartilage-hair hypoplasia with T-cell dysfunction. *Pediatr Int.* **64**:e15080, 2022.
7. Toyofuku E, Takeshita K, Ohnishi H, Kiridoshi Y, Masuoka H, Kadowaki T, Nishikomori R, Nishimura K, Kobayashi C, Ebato T, Shigemura T, Inoue Y, Suda W, Hattori M, **Morio T**, Honda K, Kanegane H. Dysregulation of the intestinal microbiome in patients with haploinsufficiency of A20. *Front Cell Infect Microbiol.* **11**:787667, 2022.
8. Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, **Morio T**, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for patients with Inborn errors of immunity: a nationwide survey in Japan. *J Clin Immunol.* **42**:183-194, 2022.
9. Hoshino A, Toyofuku E, Mitsuiki N, Yamashita M, Okamoto K, Yamamoto M, Kanda K, Yamato G, Keino D, Yoshimoto-Suzuki Y, Kamizono J, Onoe Y, Ichimura T, Nagao M, Yoshimura M, Tsugawa K, Igarashi T, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Doi T, Yasumi T, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, **Morio T**, Latour S, Kanegane H. Clinical courses of IKAROS and CTLA4 deficiencies: A systematic literature review and Retrospective longitudinal study. *Front Immunol.* **12**:784901, 2021.
10. Kuehn HS, Chang J, Yamashita M, Niemela JE, Zou C, Okuyama K, Harada J, Stoddard JL, Nunes-Santos CJ, Boast B, Baxter RM, Hsieh EWY, Garofalo M, Fleisher TA, **Morio T**, Taniuchi I, Dutmer CM, Rosenzweig SD. T and B cell abnormalities, pneumocystis pneumonia, and chronic lymphocytic leukemia associated with an AIOLOS defect in patients. *J Exp Med.* **218**:e20211118, 2021.
11. Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, **Morio T**. Endocrinopathies in inborn errors of immunity. *Front Immunol.*

- 12:786241, 2021.
12. Toyohara M, Kajiho Y, Toyofuku E, Takahashi C, Owada K, Kanda S, Harita Y, Ohnishi H, Wada T, Imai K, Kanegane H, Morio T, Oka A. An infant with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency presenting with Pneumocystis pneumonia: A case report. *Clin Case Rep.* **9**:e05093, 2021.
 13. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency patients: a Japanese retrospective study. *J Clin Immunol.* **41**:1865-1877, 2021.
 14. Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, Yanagimachi M, Arai K, Takeuchi I, Toita N, Imamura T, Sasahara Y, Sugita J, Hamamoto K, Takeuchi M, Saito S, Onuma M, Tsujimoto H, Yasui M, Taga T, Arakawa Y, Mitani Y, Yamamoto N, Imai K, Suda W, Hattori M, Ohara O, Morio T, Honda K, Kanegane H. Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **9**:3767-3780, 2021.
 15. Okmoto K, Morio T.: Inborn errors of immunity with eosinophilia. *Allergol Int.* **70**:415-420. 2021.
 16. Yamashita M, Morio T. Another exciting Data-HCT successfully cured patients with DADA2: a commentary on "Hematopoietic cell transplantation cures adenosine deaminase 2 deficiency: report on 30 patients" by Hashem H et al. *J Clin Immunol.* **41**:1443-1445, 2021.
 17. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, Zhang P, Meertens L, Bolze A, Materna M, Korniotis S, Gervais A, Talouarn E, Bigio B, Seeleuthner Y, Bilguvar K, Zhang Y, Neehus AL, Ogishi M, Pelham SJ, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Soler-Palacín P, Colobran R, Martin-Nalda A, Rivière JG, Tandjaoui-Lambiotte Y, Chaïbi K, Shahrooei M, Darazam IA, Olyaei NA, Mansouri D, Hatipoğlu N, Palabiyik F, Ozcelik T, Novelli G, Novelli A, Casari G, Aiuti A, Carrera P, Bondesan S, Barzaghi F, Rovere-Querini P, Tresoldi C, Franco JL, Rojas J, Reyes LF, Bustos IG, Arias AA, Morelle G, Christèle K, Troya J, Planas-Serra L, Schlüter A, Gut M, Pujol A, Allende LM, Rodriguez-Gallego C, Flores C, Cabrera-Marante O, Pleguezuelo DE, de Diego RP, Keles S, Aytakin G, Akcan OM, Bryceson YT, Bergman P, Brodin P, Smole D, Smith CIE, Norlin AC, Campbell TM, Covill LE, Hammarström L, Pan-

- Hammarström Q, Abolhassani H, Mane S, Marr N, Ata M, Al Ali F, Khan T, Spaan AN, Dalgard CL, Bonfanti P, Biondi A, Tubiana S, Burdet C, Nussbaum R, Kahn-Kirby A, Snow AL; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group, Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Zhang SY, Béziat V, Lifton RP, Bastard P, Notarangelo LD, Abel L, Su HC, Jouanguy E, Amara A, Soumelis V, Cobat A, Zhang Q, Casanova JL. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol.* 6:eabl4348, 2021.
18. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, Michailidis E, Hoffmann HH, Eto S, Garcia-Prat M, Bizien L, Parra-Martínez A, Yang R, Haljasmägi L, Migaud M, Särekannu K, Maslovskaja J, de Prost N, Tandjaoui-Lambiotte Y, Luyt CE, Amador-Borrero B, Gaudet A, Poissy J, Morel P, Richard P, Cognasse F, Troya J, Trouillet-Assant S, Belot A, Saker K, Garçon P, Rivière JG, Lagier JC, Gentile S, Rosen LB, Shaw E, **Morio T**, Tanaka J, Dalmau D, Tharaux PL, Sene D, Stepanian A, Megarbane B, Triantafyllia V, Fekkar A, Heath JR, Franco JL, Anaya JM, Solé-Violán J, Imberti L, Biondi A, Bonfanti P, Castagnoli R, Delmonte OM, Zhang Y, Snow AL, Holland SM, Biggs C, Moncada-Vélez M, Arias AA, Lorenzo L, Boucherit S, Coulibaly B, Anglicheau D, Planas AM, Haerynck F, Duvlis S, Nussbaum RL, Ozcelik T, Keles S, Bousfiha AA, El Bakkouri J, Ramirez-Santana C, Paul S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Dupont A, Kurolap A, Metz CN, Aiuti A, Casari G, Lampasona V, Ciceri F, Barreiros LA, Dominguez-Garrido E, Vidigal M, Zatz M, van de Beek D, Sahanic S, Tancevski I, Stepanovskyy Y, Boyarchuk O, Nukui Y, Tsumura M, Vidaur L, Tangye SG, Burrell S, Duffy D, Quintana-Murci L, Klocperk A, Kann NY, Shcherbina A, Lau YL, Leung D, Coulangeat M, Marlet J, Koning R, Reyes LF, Chauvineau-Grenier A, Venet F, Monneret G, Nussenzweig MC, Arrestier R, Boudhabhay I, Baris-Feldman H, Hagin D, Wauters J, Meyts I, Dyer AH, Kennelly SP, Bourke NM, Halwani R, Sharif-Askari NS, Dorgham K, Sallette J, Sedkaoui SM, AlKhater S, Rigo-Bonnin R, Morandeira F, Roussel L, Vinh DC, Ostrowski SR, Condino-Neto A, Prando C, Bonradenko A, Spaan AN, Gilardin L, Fellay J, Lyonnet S, Bilguvar K, Lifton RP, Mane S; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune

- Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group, Anderson MS, Boisson B, Béziat V, Zhang SY, Vandreakos E, Hermine O, Pujol A, Peterson P, Mogensen TH, Rowen L, Mond J, Debette S, de Lamballerie X, Duval X, Mentré F, Zins M, Soler-Palacin P, Colobran R, Gorochov G, Solanich X, Susen S, Martinez-Picado J, Raoult D, Vasse M, Gregersen PK, Piemonti L, Rodríguez-Gallego C, Notarangelo LD, Su HC, Kisand K, Okada S, Puel A, Jouanguy E, Rice CM, Tiberghien P, Zhang Q, Cobat A, Abel L, Casanova JL. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* **6**:eabl4340, 2021.
19. Kato T, Tamura Y, Matsumoto H, Kobayashi O, Ishiguro H, Ogawa M, Tsujikawa K, Hasegawa Y, Sakamoto M, Konagaya M, Houzen H, Takagi M, Imai K, **Morio T**, Yokoseki A, Onodera O, Nonoyama S. Immunological abnormalities in patients with early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. *Clin Immunol.* **229**:108776, 2021.
20. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umebayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, **Morio T**, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol.* **148**:550-562, 2021.
21. Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, **Morio T**, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. *J Clin Immunol.* **41**:975-986, 2021.
22. Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, Ichimura T, Ueyama J, Kawahara Y, Tomoda T, Inoue M, Matsumoto K, Inoue K, Hiroki H, Ono S, Yamashita M, Okano T, Tanaka-Kubota M, Ashiarai M, Miyamoto S, Miyawaki R, Yamagishi C, Tezuka M, Okawa T, Hoshino A, Endo A, Yasuhara M, Kamiya T, Mitsuiki N, Ono T, Isoda T, Yanagimachi M, Tomizawa D, Nagasawa M, Mizutani S, Kajiwara M, Takagi M, Kanegane H, Imai K, **Morio T**. Hematopoietic cell transplantation

- with reduced intensity conditioning using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol. J Clin Immunol.* 41:944-957, 2021.
23. Yamashita M, Kuehn HS, Okuyama K, Okada S, Inoue Y, Mitsuiki N, Imai K, Takagi M, Kanegane H, Takeuchi M, Shimojo N, Tsumura M, Padhi AK, Zhang KYJ, Boisson B, Casanova JL, Ohara O, Rosenzweig SD, Taniuchi I, **Morio T**. A variant in human AIOLOS impairs adaptive immunity by interfering with IKAROS. *Nat Immunol.* 22:893-903, 2021.
24. Magg T, Okano T, Koenig LM, Boehmer DFR, Schwartz SL, Inoue K, Heimall J, Licciardi F, Ley-Zaporozhan J, Ferdman RM, Caballero-Oteyza A, Park EN, Calderon BM, Dey D, Kanegane H, Cho K, Montin D, Reiter K, Griese M, Albert MH, Rohlf M, Gray P, Walz C, Conn GL, Sullivan KE, Klein C, **Morio T**, Hauck F. Heterozygous OAS1 gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency. *Sci Immunol.* 6:eabf9564, 2021.
25. Nishimura A, Naruto T, Miyamoto S, Grigg A, Bosco JJ, Hoshino A, Amano K, Iwamoto S, Hirayama M, Migita M, Ohara O, Takagi M, **Morio T**, van Zelm MC, Kanegane H. Genomics analysis of leukaemia predisposition in X-linked agammaglobulinaemia. *Br J Haematol.* 193:1277-1281, 2021.
26. **Morio T**, Gotoh K, Imagawa T, Morita K, Ohnishi H, Yasui K, Hofmann J, Lawo JP, Shebl A, Rojavin MA. Safety and tolerability of IgPro10 in Japanese primary immunodeficiency patients: a registrational study. *Int J Hematol.* 113:921-929, 2021.
27. Tanita K, Sakura F, Nambu R, Tsumura M, Imanaka Y, Ohnishi H, Kato Z, Pan J, Hoshino A, Suzuki K, Yasutomi M, Umetsu S, Okada C, Takagi M, Imai K, Ohara O, Muise AM, Okada S, **Morio T**, Kanegane H. Marked Clinical and immunological heterogeneity in Japanese patients with Gain-of-Function variants in STAT3. *J Clin Immunol.* 41:780-790, 2021.
28. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, **Morio T**, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The Ever-Increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol.* 41:666-679, 2021.
29. Inoue M, Isoda T, Yamashita M, Tomoda T, Inoue K, Okano T, Ohkawa T, Endo A, Mitsuiki N, Kamiya T, Yanagimachi M, Yamamoto K, Inaba Y, Sasaki T, Takagi M, Kanegane H, Imai K, **Morio T**. Cytomegalovirus laryngitis in primary combined immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 41:243-247, 2021.

2.学会発表

1. 森尾友宏:稀少疾患と再生医療(Rare Diseases and Regenerative Medicine) 第

別添 3

20 回再生医療学会総会 Web 2021 年 3 月
12 日

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