

明同意文書2部を作製して本人に渡したうえで文書による同意を得る。説明同意文書に本人の自由意志で同意の署名がなされた後に、この文書の1部を本人に提供する。

提供者の個人を特定できる情報は、いかなる場所にも公表されない。学術会議および学術誌上での結果の発表が行われる場合でも、提供者個人を特定し得る情報は完全に守秘される。

(内容2) 対象者に対する不利益・危険性に関しては以下のとおりである。すなわち、提供者である産婦・新生児に危険が生じることはなく、臍帯血採取に当たり身体的不快もない。また、娩出後の胎盤に接続している臍帯から血液を採取するが、実際に産婦はこの光景を見ることにはならないため、直接的精神的不快もない。

C. 研究結果

何もコーティングしない培養皿や、コントロールFcをコーティングした培養皿で培養した場合には、ごくわずかな割合でしかNK細胞への分化誘導が認められなかった。これに対し、Delta4-Fcをコーティングした培養皿で培養すると、2週間の培養でCD56^{hi}CD161⁺の成熟NK細胞の表現系を示す細胞が過半数を占めた(図1)。これらの細胞は、細胞障害性試験による機能的なNK細胞であることを確認した。

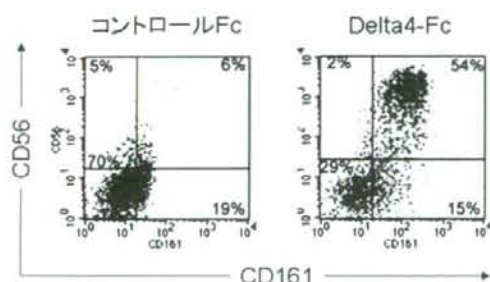


図1: CD34⁺細胞をNK細胞分化に至適とされるサイトカイン条件でコントロールFcをコーティングした培養皿で2週間培養してもCD56やCD161陽性細胞はわずかしか出現しないが、同じサイトカインを含む培養液中でDelta4-Fc

をコーティングした培養皿で2週間培養すると、CD56^{hi}CD161⁺の成熟NK細胞の表現系を示す細胞が過半数を占めるようになった。

D. 考察

ヒト臍帯血造血幹細胞から効率よくNK細胞を誘導する方法が開発された。今後、ヒトiPS細胞からNotchリガンドを利用してNK細胞の誘導を試みる必要がある。

E. 結論

ヒト造血幹細胞からT細胞を誘導することはできなかったが、NK細胞を効率よく誘導することができた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Sakata-Yanagimoto M, Nakagami Y, Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 (22):7839-7844, Jun, 2008.
2. Maekawa Y, Minato Y, Ishifune C, Kurihara T, Kitamura A, Kojima H, Yagita H, Sakata-Yanagimoto S, Saito T, Taniuchi I, Chiba S, Sone S, Yasutomo K. Notch 2 integrates signaling by the transcription factors RBP-J and CREB1 to promote T cell cytotoxicity. *Nat Immunol* 9 (10):1140-1147, Oct, 2008.

(2) 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

慢性肉芽腫症への造血幹細胞移植とドナー・リンパ球輸注(DLI) の効果についての解析

布井博幸 (宮崎大学医学部小児科)	渡辺千英子 (浜松医科大学小児科)
水上智之 (宮崎大学医学部小児科)	野村恵子 (富山大学小児科)
鈴木信寛 (札幌医科大学小児科)	森本哲 (京都府医大小児科)
藤原亨 (東北大学加齢医学研究発達病態)	迫正広 (大阪市立総合医療センター)
望月一広 (福島県立医大小児科)	岸本明子 (奈良県立医大小児科)
土田昌宏 (茨城県立こども病院)	三木瑞香 (広島大学小児科)
石和田稔彦 (千葉大学小児科)	寺岡いづみ (愛媛大学小児科)
村山静子 (国立成育医療センター)	田内久信 (愛媛大学小児科)
小林信一 (国立成育医療センター)	長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院)
冠木智之 (埼玉県立小児医療センター)	武市京子 (愛媛県立中央病院)
鹿間芳明 (神奈川県立こども病院)	足立壮一 (京都大学小児科)
黒木文子 (横浜市立大学小児科)	中畑龍俊 (京都大学小児科)
矢部普正 (東海大学小児科)	小林正夫 (広島大学小児科)

研究要旨

昨年、造血幹細胞移植32例についての移植時年齢、移植時患者状態、幹細胞ソース、移植患者数、前処置法の推移、前処置法の違い、キメリズム、死亡例・拒絶例、予後についての解析結果を報告し、これを踏まえ、慢性肉芽腫症患者へのCY+Flu前処置による造血幹細胞移植(RIST)ガイドライン案を提案した。しかし、CY+Flu前処置には、今回の詳細な検討の結果、その半数(7/14)でDLIが実施され、3例では有効と考えられたが、一方でGVHDの増強、汎血球減少、や更に非血縁者間移植では難しいという問題があった。今回全国移植施設の先生方との検討で問題となり、DLIが必要にならない様なL-PAMを加えた新たな前処置法を提案することになったので、解説する。

A. 研究目的

慢性肉芽腫症は難治性肉芽腫をきたす予後不良の疾患であり、国内患者数270名以上で原発性免疫不全症候群の中でも最も多い疾患である。近年ミカファンギンやポリコナゾールなど抗真菌剤の進歩により、治療が奏功するようになった。しかしこれらの抗真菌剤でも十分な治療効果が得られない症例もあり、細胞療法としての遺伝子治療や、根治療法としての骨髄移植の確立が期待されていた。

昨年1992年から15年間に34名の移植症例の調査解析を行った。欧米のSeegerら(1)とMitchellら(2)の報告と比較検討し、これからの慢性肉芽腫症患者への骨髄移植に向けた移植ガイドライン案を報告した。しかし、CY+Flu前処置は、その半数(7/14)でDonor lymphocyte infusion (DLI)が実施されおり、臍帯血造血幹細胞移植や非血縁者間移植では難しい場合があった。今回全国移植施設の先生方と詳細な検討を行った結果、DLIが必要になら

ない様な新たな非骨髄破壊の前処置法（案）を提案することになったので、解説する。

B. 研究方法

患者登録：本研究は、宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行われた。食細胞機能異常症研究会に登録された造血幹細胞移植症例34例について、主治医に移植経過および現状に関する調査票を送付し、32例について回答を得た。図表では移植が行われた時期の早い症例の順に番号をつけている。

回答のあった32例の初回移植について解析した。うち2例に再移植されていた。

C. 研究結果

図1に前回検討した「前処置法とHLA一致度による移植結果のまとめ」を示している。

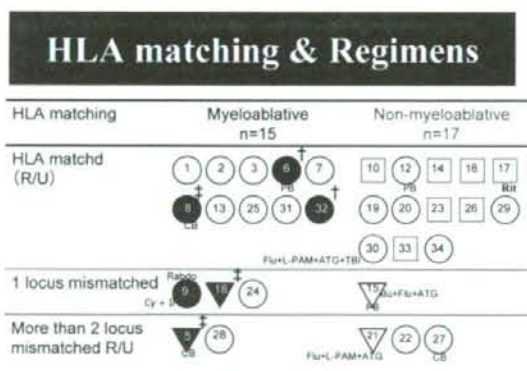


図1. 前処置法とHLA一致度による移植結果のまとめ

Busulfanを前処置に用いた骨髄破壊の前処置で行われた移植は15症例で、Fludarabinを前処置に使った非骨髄破壊の前処置で行われた移植は17例であった。骨髄破壊の前処置移植群では初回移植では6例が死亡、2例（患者5、18）は生着不全で、3例（患者6、8、32）は生着にもかかわらず感染症で、1例（患者9）は途中順調であったが、移植4年後に横紋筋肉腫を併発して死亡された。

その他、拒絶のため再移植が2例でなされており、1例（患者15）は、1座不一致母親か

らBU+Flu+ATG前処置にて末梢血幹細胞移植されたが、2年で拒絶された。再移植が3回行われたが生着せず感染にて死亡した。別の1例はBU+Flu+TBI前処置で、非血縁臍帯血の再移植され成功している（図1）。

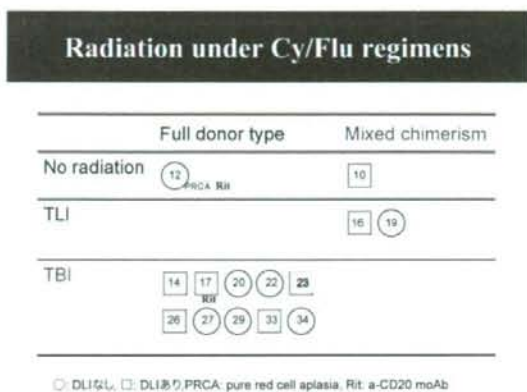


図2. 放射線照射方法による移植結果

非骨髄破壊の前処置（CGD造血幹細胞移植ガイドライン2007）では死亡例がなかったことから、非骨髄破壊の前処置について詳しく検討した。移植症例の内、Cy+Flu処置を行った症例は14例であった。これらの症例について、Low dose total body irradiation (low TBI) または total lymphonode irradiation (TLI) 前処置での移植成績を比較した結果（図2）、low TBIがキメラ解消には必要であることが明らかであった。

しかし、図2に示す様に、Low dose Irradiationを行った10例中、5例でDLIが必要であった。

そこで、DLIを必要とした患者14、17、23、26、33を見てみると、図3の様に、DLIを行った時期がバラバラで評価が難しかった。

Chimerism after HSCT under Cy/Flu regimen with DLI

Pt	Age	Sex	HLA	Transplant regimen	Conditioning regimen	Fluor (day)	Anti-CD20 (day)	Chim	CR (%)
14	21	F	MM2	Flu100, Cy100, TBI 3	Flu150, Cy120	9	-	Full	100
17	4	F	MM2	Flu180, Cy120, TBI 3, ATG	Flu180, Cy**	10	0	Full	100
23	20	F	MM2	Flu125, Cy**	Flu180, Cy120, TBI 3, ATG	18	0	Full	100
26	19	F	MM2	Flu180, Cy120, TBI 3	Flu180, Cy120, TBI 3	20	0	Full	100
33	24	F	MM2	Flu70, Cy**	Flu180, Cy120, TBI 3, ATG	18	0	Full	100

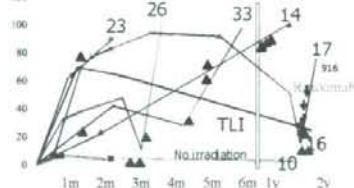


図3. DLIを行った症例のまとめ

患者14、23、26では比較的早い段階で(1ヶ月~5ヶ月)単球細胞でのキメリズムが低下(60%を切ろうとしていたため)DLIを行い効果が見られているようである。しかし、患者26ではDLI後に重度のGVHDが誘発されている。患者16ではリンパ球のキメリズムが100%であったので顆粒球で80%から低めのキメリズムにも関わらずDLIを行わず経過を見た結果1年以上経ってから顆粒球のキメラおよび機能低下によりDLIを行っているが、あまりはっきりした効果は得られていない。患者17も一年以上経ってキメラ状態の低下と汎血球減少症が起り、DLIを行ったが効果なく、自己抗体の確認がされたため、Rituximabが使用され、full donor typeに回復している。以降良好な状態を保っている。

反対に、DLIを行わなかった7症例について、患者の移植条件の表と経過を図4に示した。

患者20、22、27、29、34の経過を見ると、患者29を除く4名の患者はほぼ1ヶ月にfull donor typeになっていた。患者29では60%から一旦40%のキメラ状態に陥ったものの特別な処置なしにfull donor typeに2ヶ月をすぎた段階でなっていた。TLIを加えた症例では顆粒球分画では低いキメリズムを示していたが、単球分画では100%近くのキメリズムであったため、経過を注意深く観察され

ている。

このようにDLIはCy+Flu+low TBIを受けた10症例中5例で実施された、3例が有効に作用したようだが、1例は副作用が著明に現れ、他の2例では1年以上経ってDLIが実施されており、ほとんど効果がなかった。

Chimerism after HSCT under Cy/Flu regimen without DLI

Pt	Age	Sex	HLA	Transplant regimen	Conditioning regimen	Fluor (day)	Anti-CD20 (day)	Chim	CR (%)
11	18	F	MM2	Flu150, Cy120	Flu150, Cy120	9	-	Full	100
19	17	F	MM2	Flu180, Cy**	Flu180, Cy**	15	-	Full	100
20	10	F	MM2	Flu180, Cy120, TBI 3, ATG	Flu180, Cy120, TBI 3, ATG	17	0	Full	100
22	28	F	MM2	Flu125, Cy50	Flu125, Cy50	13	0	Full	100
27	30	F	MM2	Flu200, Cy50	Flu200, Cy50	24	0	Full	100
29	3	F	MM2	Flu125, Cy120, TBI 4	Flu125, Cy120, TBI 4	17	0	Full	100
34	24	F	MM2	Flu125, Cy**	Flu125, Cy**	24	0	Full	100

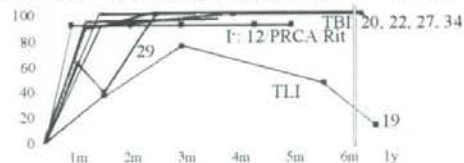


図4. DLIを行わなかった症例のまとめ

D. 考察

慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、近年症例数が急速に増加し、移植成績も向上している。

日本では、治療抵抗例に対してやむを得ず移植した症例が多く、年齢別では15歳以下の低年齢者に死亡例が多く、低年齢者への移植を避けることなく、難治性感染症を残す症例にもかなり積極的に移植を行っていると考えられる。移植前に既存の感染症を可能な限り鎮静化させることが重要である。

幸いなことに、非血縁からの造血幹細胞移植も同胞からの移植結果と遜色がないこと、Cy+Flu+low TBIにより、良好な移植結果が得られていることを、昨年報告した。しかし、上記の様に、Cy+Flu+low TBI前処置を受けた10症例中5例で実施された、3例が有効に作用したようだが、内1例は副作用が著明に現れ、1年以上経ってDLIが実施され他の2例では、ほとんど効果がなかった。Mackinnon S.ら(3)

は慢性骨髄性白血病の治療にBMTにつづきDLIを行うと70%の沈静化が得られるが、DLIの評価は効果と副作用の割合から考えられるべきであると述べている。これまでの報告ではDLI関連死は20%で、二次的なaplasiaやGVHDが各々50%、90%に見られるとされている。107 cell/KgのDLIは副作用を1/10に低減出来るし、CD8+を除いたDLIではGVHDの発生率を軽減出来る。しかし、その治療のスケジュールについてはまだはっきり決まっていなし、副作用に関連する因子は病気の時期、インターフェロンの使用、非血縁、HLA、T細胞の量、移植後のタイミングなどによっているとも言われている。

- Our proposal (2007) -
HSCT guideline for CGD

Donor	Bone marrow 1 st : HLA matched related donor (MRD) 2 nd : HLA matched unrelated donor (MUD)
Regimen	CY: 25mg/kg × 4days FLU: 25mg/m² × 5days TBI: 3Gy ± ATG MRD: ATG could be omitted. MUD: Add ATG ± L-PAM (70mg/m ² × 1d or 40mg/m ² × 2d)
DLI	Analyze chimerism every 30 days after HSCT. Discontinue immunosuppressants and infuse donor lymphocytes, if donor T cells decrease less than 60% of patient's T cells after 3 months.

CGD造血幹細胞移植ガイドライン2007 (案)

- Our proposal (2008) -
Guideline of HSCT for CGD

Donor	Bone marrow 1 st : HLA matched related donor (MRD) 2 nd : HLA matched unrelated donor (MUD)
Regimen	FLU: 25mg/m² × 5days L-PAM (70mg/m² × 1d or 40mg/m² × 2d) TBI: 3Gy ± ATG; MRD: ATG could be omitted. MUD: Add ATG ± CY: 25mg/kg × 4days
DLI	Analyze chimerism every 30 days after HSCT. Discontinue immunosuppressants and infuse donor lymphocytes, if donor T cells decrease less than 60% of patient's T cells after 3 months.

CGD造血幹細胞移植ガイドライン2008 (案)

DLIを必要とした症例がこの方法の半数(5/10)であったこと、DLIの効果が患者の数でも効果としてもそれ程著明でなかった(3/5)ことから、DLIに関して上記の様にもう少し工夫が必要だと考えられたが、DLIに頼らないCy+Flu+low TBI前処置による非骨髄破壊的移植に代わる前処置レジメも必要だとの、各施設からの反省の声が上がり、CGD造血幹細胞移植ガイドライン2008が案として提出されようとしている。

E. 結論

以上の結果と考察より、DLIを必要とした症例がこの方法の半数であったこと、DLIの効果がそれ程著明でなかったことから、DLIに頼らない非骨髄破壊的前処置 (Cy+Flu+low TBI) に代わる前処置レジメが必要だとの、各施設からの反省の声が上がり、L-PAMを加えた新たなCGD造血幹細胞移植ガイドライン2008が案として提出された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

<2008年度論文>

1. Cell adhesion markedly increases lucigenin-enhanced chemiluminescence of the phagocyte NADPH oxidase.

Kuribayashi F, Tsuruta S, Yamazaki T, Nuno H, Imajoh-Ohmi S, Kanegasaki S, Nakamura M.

Genes Cells. Nov 13. 2008

2. Segawa disease with a novel heterozygous mutation in exon 5 of the GCH-1 gene (E183K). Ikeda T, Kanmura K, Kodama Y, Sawada K, Nuno H, Hasegawa K. Brain Dev. 2008

3. Adult onset X-linked chronic granulomatous disease in a woman patient caused by a de novo mutation in paternal-origin CYBB gene and skewed inactivation of normal maternal X chromosome. Gono T, Yazaki M, Agematsu K, Matsuda M, Yasui K, Yamaura M, Hidaka F, Mizukami T, Nuno H, Kubota T, Ikeda S. Intern Med. 47(11):1053-6. 2008;

4. Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation. Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, Takeda H, Kawasaki K, Mizukami T, Nuno H, Ochiai H, Morio T, Kosaka Y. Int J Hematol. 87(1):88-90. 2008

5. 水上智之、原発性免疫不全症候群の感染予防と感染症治療 小児科臨床 91 (9):1751-1755,2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

参考文献

- 1) Seger RA, et al. Blood 100:4344, 2002
- 2) Mitchell E, Horwitz et al. New Engl J Med. 344:881, 2001
- 3) Mackinnon SB. Clin Haematol. 10 (2):357-67. 1997

重症先天性好中球減少症における造血幹細胞移植

中村和洋 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)

岡田賢 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)

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

重症先天性好中球減少症 (Severe Congenital Neutropenia, SCN) は慢性好中球減少, 骨髓像での前骨髄球・骨髄球での成熟障害, 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。本症はG-CSF投与により95%以上の症例で好中球増加が認められ, 感染予防が可能となっている。しかし, G-CSF長期投与により, 約20%の症例で骨髓異形成症候群, 急性骨髄性白血病への移行がみられ, 重症感染症とともに生命予後に影響を与えている。根治療法は造血幹細胞移植であるが, 前処置, 移植時期等まとまった報告はなく明確な基準は示されていない。SCN患者において骨髓非破壊的前処置を用いた同種骨髄移植3例 (血縁同胞2例, 非血縁1例) の当科の経験を紹介し, 今後の本邦における移植症例の集積と本症における造血幹細胞移植の移植時期や前処置に関するガイドライン作成を考えていきたい。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia; SCN) は生後早期からの重度好中球減少 (好中球数 $200/\mu\text{l}$ 以下), 重症感染症の合併, 骨髓造血における成熟停止を特徴とする疾患である¹⁾。種々の異なる疾患を含む病態と考えられているが, 近年, いくつかの原因遺伝子が明らかにされてきた。約60%の症例では常染色体優性遺伝形式を呈する*ELA2*の変異が認められ²⁾, 常染色体劣性遺伝形式を呈する症例において, *HAX1*³⁾, *G6PC3*⁴⁾の変異が報告された。これらの変異により, 好中球減少を呈する機序については不明であるが骨髓前駆細胞におけるアポトーシスの関与が推定されている。

本症はG-CSF投与により95%以上の症例で好中球増加が認められ, 感染予防が可能となっている。しかし, G-CSF長期投与により, 約20%の症例で骨髓異形成症候 (myelodysplastic syndrome: MDS), 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML),

への移行がみられ, 重症感染症とともに生命予後に影響を与えている。特に高用量のG-CSFを必要とする例では10年間で約40%が骨髓異形成症候群, 急性骨髄性白血病に移行すると報告されている⁵⁾⁶⁾。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であり, これまで主にMDS/AML進展例に対して実施されてきたが, 治療関連毒性, 原疾患の再発などにより治療成績は不良である⁵⁾。MDS/AML進展前の造血幹細胞移植については, 報告症例が少なく, 前処置, 移植時期等について明確な基準は示されていない。今回われわれは治療関連毒性軽減による移植成績の向上を目的に, MDS/AML進展前のSCN症例3例に reduced intensity conditioning regimen (RIC)を用いた造血幹細胞移植を実施したので報告する。

Table

	Case1	Case2	Case3
Age at HSCT (years)	1y5m	17y	2y7m
Sex	male	female	male
Etiology	<i>ELA2</i> mutation	unknown	<i>ELA2</i> mutation
Pre transplant status	recurrent pneumonia	skin, perianal abscess	lung abscess
Indication for HSCT	G-CSF refractory	G-CSF refractory	G-CSF refractory
Graft origin	MUD	MRD	MRD
Conditioning regimen	Flu 125/CY 100 L-PAM 70/TBI 3 ATG	Flu 125/CY 160 L-PAM 90/TBI 3	Flu 125/CY 120 L-PAM 90/TBI 3
Nucleated cells ($\times 10^8$ /kg)	2.9	3.7	5.1
CD34 ⁺ cells ($\times 10^6$ /kg)	2.4	6.6	16

MUD: matched unrelated donor MRD: matched related donor
 Flu: fludarabine (mg/m²) CY: cyclophosphamide (mg/kg) TBI total body irradiation (Gy) L-PAM: melphalan (mg/m²)

B. 研究方法

対象は平成19年8月から20年10月までの期間に、造血幹細胞移植目的に当院へ入院された3例である (Table)。

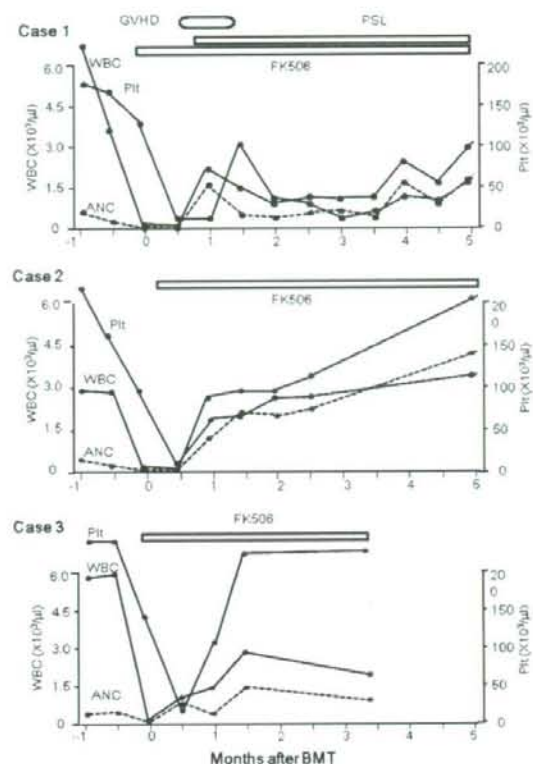
年齢は1歳から17歳で男児が2例、女児が1例であった。症例1, 3の2例では*ELA2*の変異が認められたが、症例2では*ELA2*, *HAX1*, *G6PC3*などの検討を実施したが遺伝子変異は認められず病因は不明であった。全例、好中球減少の家族歴は認めなかったが、症例2では原因不明の軽度精神発達遅延が認められた。症例1はG-CSFにより好中球数は500/ml以上に増加するものの、肺炎などの感染症を反復し、移植適応となった。症例2もG-CSFにより好中球数の増加、感染頻度の減少がみられたが、皮膚膿瘍、肛門周囲膿瘍を反復すること、使用歴が17年と長期であることにより移植適応となった。症例3はG-CSFに反応不良で重度の肺化膿症を合併し移植適応となった。移植片は症例2, 3ではHLA一致同胞からの骨髄を、症例1では血縁ドナーが存在せず、HLA一致非

血縁ドナーからの骨髄を用いた。前処置はTableに示すようにFludarabine, L-PAM, Cyclophosphamide, TBI (3Gy)によるRICを用いた。

C. 研究結果

3例の移植後経過をFigureに示す。全例、前処置により骨髄抑制を生じ、抗生剤治療、赤血球、血小板製剤の輸血を要したが、速やかに生着し造血回復を認めた。移植後の好中球増加 (500/ μ l以上)、血小板増加 (1×10^4 / μ l以上) 日令は、症例1で移植後day 23, day31, 症例2でday 20, day28, 症例3でday14, day21であった。

Figure



Clinical courses of three patients underwent hematopoietic stem cell transplantation
 BMT: bone marrow transplantation GVHD: graft versus host disease ANC: absolute neutrophil counts PSL: prednisolone FK506: tacrolimus

GVHD予防は全症例タクロリムスを用いたが、症例1で顔面に軽度の皮膚GVHDを認めた以外に、明らかなGVHDは認められなかった。症例1では移植後もGVHDによると推定される白血球、血小板回復の遅延が認められ、ステロイドを併用した。キメラ解析では、移植後早期より全例において完全キメラを達成、維持している。全症例、明らかな治療関連毒性は認められず、順調に経過している。

D. 考察

MDS/AMLに進展したSCN症例では造血幹

細胞移植が唯一の根治療法となる。SCN症例の国際的な登録組織である Severe Congenital Neutropenia International Registry (SCNIR) の解析では、1994年から2000年の期間に登録された348例のSCN症例のうち35例がMDS/AMLへ進展している。このうち24例に造血幹細胞移植が実施されているが、17例は治療関連毒性などのために死亡している⁵⁾。遺伝性造血器疾患から進展したMDS/AMLは予後不良であることに加え、化学療法、移植前処置による治療関連毒性が予後不良の原因と推定される⁶⁾。SCN症例の予後を改善するため、最近ではG-CSFへの反応不良例ではMDS/AMLに進展する前に造血幹細胞移植が試みられている。SCNIRから報告されたMDS/AML進展前に造血幹細胞移植を実施された11例の検討では、10例にBusulfan + Cyclophosphamideなどの骨髄破壊的前処置による移植が実施され、2例が死亡し、3例が重症の治療関連毒性を認めている。一方CyclophosphamideによるRICが用いられた1例は拒絶されている⁷⁾。フランスにおける5例の解析では、全例に骨髄破壊的前処置が用いられ2例が死亡し、1例に重篤な神経障害の合併が認められている⁸⁾。

以上のように、MDS/AML進展前の造血幹細胞移植により予後の改善は認められているが、骨髄破壊的前処置による治療関連毒性が課題となっている。最近、他の先天性免疫不全疾患においてRICによる造血幹細胞移植が試みられるようになり、治療関連毒性の軽減、晩期障害の軽減が期待されている⁹⁾。しかしSCN症例では反復感染に伴うリンパ球機能の活性化のため拒絶の可能性があり、RICを用いた造血幹細胞移植の報告例は数例のみである¹⁰⁾¹¹⁾。今回われわれは3例のSCN患者にFludarabineなどを用いたRICを行い、明らかな治療関連毒性は認めず、早期より完全キメラを達成し良好な経過を認めた。今後、本邦における移植症例を集積し、本症における造血幹細胞移植の移植時期や前処置に関するガイドライン作成を考えていきたい。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

学会発表

Okada S, Kajiume T, Tsumura M, Shirao K, Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Sira MM, Kanegane H, Miyawaki T, Takihara Y, Kobayashi M:

Novel Heterozygous Mutation 572insA in TACI Identified in a Patient with Selective IgA Deficiency.

Blood (American Society of Hematology, 50th Annual Meeting, Abstracts), Nov 2008; 112: 1473, San Francisco, CA.

Karakawa S, Nakamura K, Hara K, Mizoguchi Y, Miki M, Kawaguchi H, Sato T, Nishimura S, Kobayashi M:

Reconstitution of Regulatory T Cells Involves in the Development of Acute Graft-Versus-Host Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Blood (American Society of Hematology, 50th Annual Meeting, Abstracts), Nov 2008; 112: 2204, San Francisco, CA.

Mizoguchi Y, Nakamura K, Karakawa S, Sato T, Onodera R, Kurita E, Hiraoka A, Taniguchi K, Kobayashi M:

Clinical Characteristics in Neonates with Alloimmune Neutropenia: Significance of the Detection of Antineutrophil Antibodies

Blood (American Society of Hematology, 50th Annual Meeting, Abstracts), Nov 2008; 112: 4647, San Francisco, CA.

論文発表

Ishikawa N, Okada S, Miki M, Shirao K, Kihara H, Tsumura M, Nakamura K, Kawaguchi H, Ohtsubo M, Yasunaga S,

Matsubara K, Sako M, Hara J, Shiohara M, Kojima S, Sato T, Takihara Y, Kobayashi M:

Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAXI gene. *Journal of Medical Genetics* 45: 802-7, 2008.

Ohtsubo, M., Yasunaga, S., Ohno, Y., Tsumura, M., Okada, S., Ishikawa, N., Shirao, K., Kikuchi, A., Nishitani, H., Kobayashi, M., Takihara, Y.

Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(30): 10396-401, 2008.

小林正夫, 岡田 賢, 津村弥来:

小児の血液疾患 新たに発見された先天性好中球減少症血液フロンティア 18: 61-69, 2008.

岡田 賢, 水上智之, 布井博幸, 小林正夫:
慢性肉芽腫症と他の好中球殺菌能異常—好中球減少症を含む 小児内科 40巻増刊号
小児疾患診療のための病態整理 (第4版)
pp.1336-1347, 2008

小林正夫, 世羅康彦, 岡田 賢:

好中球異常症アレルギー・免疫
15:1350-1360, 2008

岡田 賢, 津村弥来, 小林正夫:

好中球異常による先天性免疫不全症
小児科臨床 61: 1791-1796, 2008.

D. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

参考文献

1. Welte K, Boxer LA. Severe chronic neutropenia: pathophysiology and therapy. *Semin Hematol* .1997;34:267-278.
2. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood*. 2000;96:2317-2322.
3. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*. 2007;39:86-72.
4. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009;360:32-43.
5. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the severe chronic neutropenia international registry. *Am J Hematol*. 2003;72:82-93.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107: 4628-4635.
7. Zeidler C, Welte K, Barak Y, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*. 2000;95: 1195-1198.
8. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:45-50.
9. Amrolia P, Gasper HB, Hassan A, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood*. 2000;96:1239-1246.
10. Thachil J, Caswell M, Bolton-Maggs PHB, et al. Non-myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:920-921.
11. Nakazawa Y, Sakashita K, Kinoshita M, et al. Successful unrelated cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen in a 6-month-old infant with congenital neutropenia complicated by severe pneumonia. *Int J Hematol*. 2004; 80:287-290.

IV 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

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
原 寿郎	自己炎症性症候群	伊藤 正男、井村裕夫、高久 史麿	医学大辞典	医学書院	東京	2008	1153
原 寿郎	原発性免疫不全症候群 primary immunodeficiency syndrome	山口 徹	今日の治療指針2008年版	医学書院	東京	2008	1024
原 寿郎	自己炎症性症候群	亀山 正邦、相川直樹、岡田 芳明、高久 史麿、赤座 英之	今日の診断指針	医学書院	東京		印刷中
原 寿郎	免疫疾患	内山 聖、原 寿郎	標準小児科学	医学書院	東京		印刷中
原 寿郎	先天性補体欠損症	小児内科・小児外科編集委員会	小児内科増刊「小児疾患診療のための病態生理1」	東京医学社	東京	2008	1360-4
高田英俊、原 寿郎	インターフェロンガンマ受容体異常症と類似疾患	小児内科・小児外科編集委員会	小児内科増刊「小児疾患診療のための病態生理1」	東京医学社	東京	2008	1356-9
Aghamohammadi A., Lougaris V., Plebani A., Miyawaki T., Anne Durandy, and Hammarstrom L.	Chapter 3 Predominantly antibody deficiencies.	Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L.D., eds.	Primary immunodeficiency diseases	Springer	Berlin Heidelberg	2008	97-130
金兼弘和、趙美那、宮脇利男	BTK欠損症	小児内科・小児外科編集委員会	小児内科増刊「小児疾患診療のための病態生理1」	東京医学社	東京	2008	1266-70
大坪慶輔、金兼弘和、宮脇利男	X連鎖リンパ増殖性疾患	小児内科・小児外科編集委員会	小児内科増刊「小児疾患診療のための病態生理1」	東京医学社	東京	2008	1322-6
有賀 正	DiGeorge症候群	佐地 勉、有坂治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 司	講義録 小児科	MEDICAL VIEW	東京	2008	352-4
有賀 正	Wiskott-Aldrich症候群	佐地 勉、有坂治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 司	講義録 小児科	MEDICAL VIEW	東京	2008	349-51
有賀 正	全身に見られる症候	金澤 一郎、永井良三	今日の診断指針第六版	医学書院	東京	2008	印刷中
土屋 滋	子どものがん	福井 次矢	家庭の医学	保健同人社	東京	2008	1229-34
土屋 滋	小児の白血病	亀山 正邦、相川直樹、岡田 芳明、高久 史麿、赤座 英之	今日の治療指針 2009	医学書院	東京	2009	1016-7
森屋友宏	麻疹	井上 智子、佐藤千史	病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程	医学書院	東京	2008	1412-6
森屋友宏	風疹	井上 智子、佐藤千史	病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程	医学書院	東京	2008	1424-7
森屋友宏	遺伝病に対して何ができるだろうか？	水谷 修紀	症例でわかる新しい臨床遺伝学	MSI	東京	2008	353-81, 406-7
大関武彦、近藤直実	免疫機構	大関 武彦、近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	833-7
大関武彦、近藤直実	免疫不全症の分類と診断	大関 武彦、近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	837-50
大関武彦、近藤直実	明確に定義された免疫不全症	大関 武彦、近藤直実	小児科学 第3版	医学書院	東京	2008	862-5
佐地 勉、有坂治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 司	免疫不全症の分類	佐地 勉、有坂治、大澤 真木子、近藤 直実、竹村 司	講義録 小児科学	メジカルビュー社	東京	2008	335-7

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
Tsuboi S, Takada H, <u>Hara T</u> , Mochizuki N, Funiyu T, Saitoh H, Terayama Y, Yamaya K, Ohya C, Nonoyama S, Ochs HD.	FBP17 mediates a common molecular step in the formation of podosomes and phagocytic cups in macrophages.	J Biol Chem.		in press	
Takada H, Ishimura M, Inada H, Ohga S, Kusuhara K, Moroi Y, Furue M, <u>Hara T</u> .	Lipopolysaccharide-induced monocytic cell death for the diagnosis of mild neonatal-onset multisystem inflammatory disease.	J Pediatr	152	885-7	2008
Nagatomo T, Muta K, Ohga S, Ochiai M, Ohshima K, <u>Hara T</u> .	Insulin-like growth factor II: an autocrine growth factor modulating the apoptosis and maturation of erythroid progenitors in umbilical cord blood.	Exp Hematol	36	401-11	2008
Tabrizi SJ, Niuro H, Masui M, Yoshimoto G, Iino T, Kikushige Y, Wakasaki T, Baba E, Shimoda S, Miyamoto T, <u>Hara T</u> , Akashi K.	Tcl1 and Gal-1 regulate survival/cell death pathways in human naive and IgM+ memory B cells through altering balances in Bcl-2 family proteins.	J Immunol	182	1490-9	2009
Inuo M, Ihara K, Matsuo T, Kohno H, <u>Hara T</u> .	Association study between B- and T-lymphocyte attenuator gene and type 1 diabetes mellitus or systemic lupus erythematosus in the Japanese population.	Int J Immunogenet.	36	65-8	2009
Ikeda K, Ihara K, Yamaguchi K, Muneuchi J, Ohno T, Mizuno Y, <u>Hara T</u> .	Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki disease.	Pediatr Res	63(2)	182-5	2008
Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, <u>Hara T</u> .	TLR3 is associated with genetic susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis.	J Neurovirol	18	1-6	2008
Yamaguchi K, Ikeda K, Ihara K, Takada H, Kusuhara K, <u>Hara T</u> .	Lack of association between E148Q MEFV variant and Kawasaki disease.	Hum Immunol.		in press	
Muneuchi J, Ohga S, Ishimura M, Yamawaki K, Kanaya Y, Takada H, <u>Hara T</u> .	Cardiovascular complications associated with chronic active Epstein-Barr virus infection.	Pediatr Cardiol		in press	
Ishimura M, Saito M, Ohga S, Hoshina T, Baba H, Urata M, Kira R, Takada H, Kusuhara K, Kang D, <u>Hara T</u> .	Fulminant sepsis/meningitis in a protein C-deficient heterozygote treated with activated protein C therapy.	Eur J Pediatr		in press	
Ohga S, Sanefuji M, Ishimura M, Nomura A, Torisu H, Kira R, Takada H, Mizuno Y, Kazuyama Y, <u>Hara T</u> .	Epstein-Barr virus load in cerebrospinal fluid of patients with chronic active Epstein-Barr virus infection.	Pediatr Infect Dis J	27	90-5	2008
Kuroki-Nagamatsu R, Koga Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, Oki E, Kakeji Y, Machara Y, <u>Hara T</u> .	Complement component 9 deficiency is not associated with the development of gastric carcinoma and leukaemia.	Molecular Immunology	45	4176	2008
Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, <u>Hara T</u> .	TLR3 is associated with genetic susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis.	J Neurovirol	18	1-6	2008
Furuno K, Ikeda K, Hamano S, Fukuyama K, Sonoda M, <u>Hara T</u> , Sasazuki T, Yamamoto K.	Onecut transcription factor OC2 is a direct target of T-bet in type-1 T-helper cells.	Genes Immun	9	302-8	2008
Kusuhara K, Ohga S, Hoshina T, Saito M, Sakai Y, Ishimura M, Takada H, Fujita M, <u>Hara T</u> .	Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox- chronic granulomatous disease 25 years after vaccination.	Eur J Pediatr		in press	
Sanefuji M, Ohga S, Kira R, Nomura A, Torisu H, Takada H, Kusuhara K, <u>Hara T</u> .	Epstein-Barr virus associated encephalomyelitis: Intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child.	J Child Neurol	23	1072-7	2008

Ohga S, Ichino K, Urabe K, Ishimura M, Takada H, Nishikomori R, Fumie M, Hara T	Early-onset sarcoidosis mimicking refractory cutaneous histiocytosis	Pediatr Blood Cancer	50	723-6	2008
Hoshina T, Yamaguchi Y, Ohga S, Kira R, Ishimura M, Takada H, Tanaka T, Hara T	Sjogren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokines levels and therapeutic utility of	J Neurol Sci	267	182-6	2008
Taneichi H, Kanegane H, Sira M.M., Futatani T, Agematsu K., Sako M., Kaneko H., Kondo N., Kaisho T., and Miyawaki T.	Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia.	Clin Immunol	126	148-54	2008
Futatani T, Nii E, Obata M., Ichida F., Okabe Y., Kanegane H., and Miyawaki T.	Molecular characterization of two novel <i>VEGFR3</i> mutations in Japanese families with Milroy's disease.	Pediatr Int	50	116-8	2008
Miya K., Inoue R., Takata Y., Abe M., Natsume R., Sakimura K., Hongou K., Miyawaki T., and Mori H	Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain.	J Comp Neurol	510	641-54	2008
Shan L., Makita N., Xing Y., Watanabe S., Futatani T., Ye F., Saito K., Ibuki K., Watanabe K., Hirano K., Uese K., Ichida F., Miyawaki T., Origasa H., Bowles N.E., and Towbin J.A.	<i>SCN5A</i> variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. <i>SCN5A</i> variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia.	Mol Genet Metab	93	468-74	2008
Shan L., Dougu N., Joho S., Shida T., Matsuki A., Uese K., Ichida F., Miyawaki T., Tanaka K., Inoue H	A novel LAMP-2 mutation in a family with hypertrophic cardiomyopathy: O-072.	Pediatr Int	50	740	2008
Shin D-M., Jo E-K., Kanegane H., Futatani T., Zhao M., Song C-H., Yamagishi A., and Miyawaki T.	transcriptional regulatory defects in the first intron of Bruton's throsine kinase	Pediatr Int	50	801-5	2008
Kanegane H., Itazawa T., Saito M., Nishikomori R., Makino T., Shimizu T., Adachi Y., Nakahata T., and Miyawaki T.	A <i>CIAS1</i> mutation in a Japanese girl with familial cold autoinflammatory syndrome.	Eur J Pediatr	167	245-7	2008
Otubo K., Kanegane H., Nomura K., and Miyawaki T.	Atypical lymphoproliferative disorder in a patient with X-linked thrombocytopenia.	Pediatr Blood Cancer	51	443-4	2008
Matsukura H., Fuchizawa T., Higuchi O., and Miyawaki T.	Gross hematuria as an unusual manifestation in minimal change nephrotic syndrome.	Clin Nephrol	69	142-4	2008
Suzuki Y, Kobayashi R, Iguchi A, Sato T, Kaneda M, Kobayashi K, Ariga T.	The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with SCT: clinical differences following SCT using cord blood and BM/peripheral blood.	Bone Marrow Transplantation	42	743-8	2008
Nakajima M, Yamada M, Yamaguchi K, Sakiyama Y, Oda A, Nelson DL, Yawaka Y, Ariga T	Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells.	Eur J Haematol	87	223-30	2009
Kida M, Fujioka H, Kosaka Y, Hayashi K, Sakiyama Y, Ariga T	The first confirmed case with C3 deficiency caused by compound heterozygous mutations in the <i>C3</i> gene; a new aspect of pathogenesis for C3	Blood Cell Mol. Dis.	40	410-3	2008
Endo R, Ebihara T, Ishiguro N, Teramoto S, Ariga T, Sakata C, Hayashi A, Ishiko H	Kikuta HDetection of four genetic subgroup-specific antibodies to human metapneumovirus attachment (G) protein in human serum.	Journal of General Virology	89	1970-7	2008
Miura J, Minegishi M, Itoh T, Kitaura T, Fukawa N, Takahashi H, Suzuki A, Kudo Y, Narita A, Sato Y, Suzuki M, Wada Y, Takeyama Y, Watanabe T, Tsuchiya S.	Quality evaluation of umbilical cord blood progenitor cells cryopreserved with a small-scale automated liquid nitrogen system.	Cryobiology	57	178-81	2008

Sun G, Haginoya K, Wu Y, Chiba Y, Nakanishi T, Onuma A, Sato Y, Takigawa M, Inuma K, <u>Tsuchiya S</u>	Connective tissue growth factor is overexpressed in muscles of human muscular dystrophy.	J Neurol Sci.	267	48-56	2008
Tsuji Y, Kogawa K, Imai K, Kanegane H, Fujimoto J, <u>Nonoyama S</u>	Evans syndrome in a patient with Langerhans cell histiocytosis: possible pathogenesis of autoimmunity in LCH	Int J Hematol	87	75-7	2008
Tsuji Y, Tokimatsu I, Sugita T, Nozaki M, Kobayashi D, Imai K, Kogawa K, <u>Nonoyama S</u>	Quantitative PCR assay used to monitor serum Trichosporon asahii DNA concentrations in disseminated trichosporonosis.	Pediatr Infect Dis J	27	1035-7	2008
Fujimoto M, Imai K, Hirata K, Kashiwagi R, Morinishi Y, Kitazawa K, Sasaki S, Arinami T, <u>Nonoyama S</u> , Noguchi E	Immunological profile in a family with nephrogenic diabetes insipidus with a novel 11 kb deletion in AVPR2 and ARHGAP4 genes.	BMC Med Genet	9	42	2008
Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyasermkul P, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Nakamura T, Morimoto Y, Kamakura K, Sakurai Y, <u>Nonoyama S</u> , Kanai Y, Shinomiya N	Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia.	Am J Hum Genet	83	744-51	2008
Matsumoto H, Kamae C, Kanai T, Asano T, Wakamatsu H, <u>Nonoyama S</u>	Molecular detection of anaerobic streptococcus from the cerebrospinal fluid of a patient with a brain abscess.	Pediatr Infect Dis J	27	1120	2008
Keerthikumar S, Raju R, Kandasamy K, Hijikata A, Ramabadrans S, Balakrishnan L, Ahmed M, Rani S, Selvan LD, Somanathan DS, Ray S, Bhattacharjee M, Gollapudi S, Ramachandra YL, Bhadra S, Bhattacharyya C, Imai K, <u>Nonoyama S</u> , Kanegane H, Miyawaki T, Pandey A, Ohara O, Mohan S	RAPID: Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases.	Nucleic Acids Res	37(Database issue)	D863-7	2009
Yamamoto S, Sugita S, Sugamoto Y, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Mochizuki M.	Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis.	Jap. J. Ophthalmol.	52	463-7	2008
Honda M, Takagi M, Chessa L, <u>Morio T</u> , Mizutani S.	Rapid diagnosis of ataxia-telangiectasia by flow cytometric monitoring of DNA damage-dependent ATM phosphorylation.	Leukemia	23	409-14	2008
Kido S, Sugita S, Horie S, Miyana M, Miyata K, Shimizu N, <u>Morio T</u> , Mochizuki M.	Association of varicella-zoster virus (VZV) load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette.	Br J Ophthalmol.	92(4)	505-8	2008
Suzuki K, Tsugawa K, Oki E, <u>Morio T</u> , Ito E, Tanaka H.	Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia.	Ped.Nephrol.	23	1005-8	2008
<u>Morio T</u> , Kim H.	Artemis, and Ataxia-Telangiectasia-Mutated: Signaling Networks in DNA Damage.	Int J Biochem Cell Biol.	40	598-603	2008
Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, <u>Morio T</u> , Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, Takayanagi H.	Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals.	Cell	132	794-806	2008
Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, <u>Morio T</u> , Sugamoto Y, Mochizuki M.	Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis.	Br J Ophthalmol.	92	928-32	2008

Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, Takeda H, Kawasaki K, Mizukami T, Nunoi H, Ochiai H, <u>Morio T</u> , Kosaka Y.	Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation.	Int J Hematol.	87	88-90	2008
Nagumo H, Abe J, Kano H, Yamazaki K, Yamazaki T, Kobayashi N, Koike K, Sugane K, Saito H, <u>Agematsu K</u> .	Distinct response in maintenance for human naive and memory B cells via TCLI/Akt and IL-21 receptor pathways.	Cellular Immunology		in press	
Shigemura T, <u>Agematsu K</u> , Yamazaki T, Kasuga E, Yasuda G, Nishimura K and Koike K	Femoral Osteomyelitis Due to <i>Cladophialophora arxii</i> in a patient with Chronic Granulomatous Disease.	Infection		in press	
Sekiguchi Y, Ichikawa M, Takamoto M, Sugane K, Honjo T, <u>Agematsu K</u> .	Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are not involved in the severity of chronic non-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis.	Immunology Letters		in press	
Kobayashi S, Haruo N, Sugane K, Ochs HD, <u>Agematsu K</u> .	Interleukin-21 stimulates B-cell immunoglobulin E synthesis in human beings concomitantly with activation-induced cytidine deaminase expression and differentiation into plasma cells.	Hum Immunol.	70	35-40	2009
Yamazaki T, Masumoto J and <u>Agematsu K</u> .	Reply. to "Is cytokine-induced sensorineural hearing loss reversible?"	Arthritis Rheum	58	3970-2	2008
Taneichi H, Kanegane H, Sira MM, Futatani T, <u>Agematsu K</u> , Sako M, Kaneko H, Kondo N, Kaisho T, Miyawaki T	Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia.	Clin Immunol	126	148-54	2008
Ideura G, <u>Agematsu K</u> , Komatsu Y, Hatayama O, Yasuo M, Tsushima K, Hanaoka M, Koizumi T, Fujimoto K, Kubo K	Selective IgM deficiency accompanied with IgG4 deficiency, dermal complications and a bronchial polyp.	Allergol Int	57	99-105	2008
Gono T, Yazaki M, <u>Agematsu K</u> , Matsuda M, Yasui K, Yamaura M, Hidaka F, Mizukami T, Nunoi H, Kubota T, Ikeda S	Adult onset X-linked chronic granulomatous disease in a woman patient caused by a de novo mutation in paternal-origin CYBB gene and skewed inactivation of normal maternal X	Intern Med	47	1053-6	2008
Yamazaki T, Masumoto J, <u>Agematsu K</u> , Sawai N, Kobayashi S, Shigemura T, Yasui K, Koike K	Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome.	Arthritis Rheum	58	864-8	2008
Kato Z, Stern JN, Nakamura HK, Kuwata K, <u>Kondo N</u> , Strominger JL.	Positioning of autoimmune TCR-Ob.2F3 and TCR-Ob.3D1 on the MBP85-99/HLA-DR2 complex.	Proc Natl Acad Sci U S A.	105	15523-8	2008
Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, Kaneko H, <u>Kondo N</u> .	Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy.	J Investig Allergol Clin Immunol	18	63-6	2008
Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Kanda K, Fukao T, <u>Kondo N</u> .	Anaphylactoid transfusion reactions associated with a positively charged white-cell reduction filter: a case report.	Transfus Apher Sci	38	199-2013	2008
Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, <u>Kondo N</u> .	Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency.	Int J Mol Med	21	233-8	2008
Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, <u>Kondo N</u> .	A Novel Polymorphism in the 5-lipoxygenase Gene Associated with Bronchial Asthma in Japanese Children.	Int J Mol Med	21	139-44	2008
Fukao T, Kondo M, Yamamoto T, Orii KE, <u>Kondo N</u> .	Comparison of mitochondrial A3243G mutation load in easily accessible samples in a family with maternally inherited diabetes and deafness.	Molecular Medicine Reports		in press	

Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, <u>Kondo N</u>	Various Expression Patterns of alpha1 and alpha2 Genes in IgA Deficiency.	Allergol Int.	58	111-7	2009
Frappart PO, Lee Y, Russell HR, Chalhoub N, Wang YD, Orii KE, Zhao J, <u>Kondo N</u> , Baker SJ, McKinnon PJ	Recurrent genomic alterations characterize medulloblastoma arising from DNA double-strand break repair deficiency.	Proc Natl Acad Sci U S A.	106	1880-5	2009
Morimoto M, Matsui E, Kawamoto N, Sakurai S, Kaneko H, Fukao T, Iwasa S, Shiraki M, Kasahara K, <u>Kondo N</u>	Age-related changes of transforming growth factor beta 1 in Japanese children.	Allergol Int	58	97-102	2009
Ohshima M, Futamura M, <u>Kamachi Y</u> , Ito K, Sakamoto T	Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a 2-year-old asthmatic boy with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked.	Pediatr Pulmonol	44	297-9	2009
Okajima M, Wada T, Nishida M, Yokoyama T, Nakayama Y, Hashida Y, Shibata F, Tone Y, Ishizaki A, Shimizu M, Saito T, Ohta K, Toma T, <u>Yachie A</u>	Analysis of T-cell receptor Vb diversity in peripheral CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T lymphocytes in patients with autoimmune thyroid diseases.	Clin Exp Immunol	155	166-72	2009
Wada T, Yasui M, Toma T, Nakayama Y, Nishida M, Shimizu M, Okajima M, Kasahara Y, Koizumi S, Inoue M, Kawa K, <u>Yachie A</u>	Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome.	Blood.	112	1872-5	2008
Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Mori M, Tsuchida M, Takata M, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, <u>Yachie A</u> , Mabuchi H, Yamagishi M	A novel method for determining functional LDL receptor activity in familial hypercholesterolemia: Application of the CD3/CD28 assay in lymphocytes.	Clin Chim Acta	400	42-7	2009
Kawano M, Yamada K, Kakuchi Y, Ito K, Hamano R, Fujii H, Inoue R, Matsumura M, Takahira M, Zen Y, <u>Yachie A</u> , Nakashima A, Yamagishi M	A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis.	Mod Rheumatol	19	87-90	2009
Kartikasari AE, Wagener FA, <u>Yachie A</u> , Wiegerinck ET, Kemna EH, Swinkels DW	Hepcidin suppression and defective iron recycling account for dysregulation of iron homeostasis in heme oxygenase-1 deficiency.	J Cell Mol Med		in press	
Yamada K, Kawano M, Inoue R, Hamano R, Kakuchi Y, Fujii H, Matsumura M, Zen Y, Takahira M, <u>Yachie A</u> , Yamagishi M	Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease.	Clin Exp Immunol	152	432-9	2008
Kanegane H, Itazawa T, Saito M, Nishikomori R, Makino T, Shimizu T, Adachi Y., <u>Nakahata T</u> , Miyawaki T	A CIAS1 mutation in a Japanese girl with familial cold autoinflammatory syndrome.	Eur J Pediatr	167	245-7	2008
Ma F., Kambe N., Wang D., Shinoda G., Fujino H., Umeda K., Fujisawa A., Ma L., Suemori H., Nakatsuji N., Miyachi Y., Torii R., Tsuji K., Heike T., <u>Nakahata T</u>	Direct development of functionally mature tryptase/chymase double positive connective tissue-type mast cells from primate ES cells.	Stem Cells	26	706-14	2008
Tsuchiya A., Heike T., Baba S., Fujino H., Umeda K., Matsuda Y., Nomoto M., Ichida T., Aoyagi Y., <u>Nakahata T</u> .	Sca-1+ endothelial cells (SPECs) reside in the portal area of the liver and contribute to rapid recovery from acute liver disease.	Biochem. Biophys. Res. Com.	365	595-601	2008

Saito M., Nishikomori R., Kambe N., Fujisawa A., Tanizaki H., Takeichi K., Imagawa T., Ichihara T., Takada H., Matsubayashi T., Tanaka H., Kawashima K., Kagami S., Kawai T., Okafuji I., Yoshioka T., Adachi S., Heike T., Miyachi Y., <u>Nakahata T.</u>	Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients.	Blood	111	2132-41	2008
Kosaka Y., Sano K., Kobayashi R., Ayukawa H., Kaneko T., Yabe H., Tsuchida H., Mugishima M., Ohara A., Morimoto A., Otsuka Y., Ohga S., Bessho F., <u>Nakahata T.</u> , Tsukimoto I., Kojima S.	Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia.	Blood	111	1054-9	2008
Yamanaka Y., Kumada T., Heike T., Shibata M., Takaoka Y., Kitano A., Shiraishi K., Kato T., Nagato M., Okawa K., Furushima K., Nakao K., Aizawa S., Nakamura Y., Taketo M.M. <u>Nakahata T.</u>	Loss of Borealin/DasraB leads to defective cell proliferation, p53 accumulation and early embryonic lethality.	Mech. Develop	125	4441-50	2008
Masunaga A., Mitsuya T., Kadofuku T., Iwamoto S., Miyazaki A., Manabe A., Zaiki Y., Tsuchida M., <u>Nakahata T.</u>	Mutation analysis of AML1 gene in pediatric primary myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. Leuk.	Leuk Res.	32	995-7	2008
Ma F., Ebihara Y., Umeda K., Sakai H., Hanada S., Zhang H., Zaiki Y., Tsuchida E., <u>Nakahata T.</u> , Nakauchi H., Tsuji K.	Generation of functional erythrocytes from human embryonic stem cell-derived definitive hematopoiesis.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	105	13087-92	2008
Yabe M., Sako M., Yabe H., Osugi Y., Kurosawa H., Nara T., Tokuyama M., Adachi S., Kobayashi C., Hatakeyama M., Ohtsuka Y., Nakazawa Y., Watanabe C., Ogawa C., Manabe A., Kojima S., <u>Nakahata T.</u>	Novel conditioning regimen consisting of busulfan, fludarabine and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia.	Pediatr. Transplant		in press	
Kusunoki T., Morimoto T., Nishikomori R., Heike T., Ito M., Hosoi S., <u>Nakahata T.</u>	Obesity and prevalence of allergic diseases in schoolchildren.	Pediatr Allergy Immunol.	19	527-34	2008
Kamitsuji Y., Kuroda J., Kimura S., Toyokuni S., Watanabe K., Ashihara E., Tanaka H., Yui Y., Watanabe M., Matsubara H., Mizushima Y., Hiraumi Y., Kawata E., Yoshikawa T., Maekawa T., <u>Nakahata T.</u> , Adachi S.	The Bcr-Abl kinase inhibitor INNO-406 induces autophagy and different modes of cell death execution in Bcr-Abl-positive leukemias.	Cell Death Differ	15	1712-22	2008
Watanabe M., Adachi S., Matsubara H., Imai T., Yui Y., Mizushima Y., Hiraumi Y., Watanabe K., Kamitsuji Y., Toyokuni S., Hosoi H., Sugimoto T., Toguchida J., <u>Nakahata T.</u>	Induction of autophagy in malignant rhabdoid tumor cells by the histone deacetylase inhibitor FK228 through AIF translocation.	Int J Cancer	124	55-67	2009
Okafuji I., R. Nishikomori, N. Kanazawa, N. Kambe, A. Fujisawa, S. Yamazaki, M. Saito, T. Yoshioka, T. Kawai, H. Sakai, H. Tanizaki, T. Heike, Y. Miyachi, T. <u>Nakahata</u>	Role of NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis.	Arthritis Rheum		in press	

Kono K, Harano Y, Hoshino H, Kobayashi M, Bazett-Jones DP, Muto A, Igarashi K, Tashiro S	The mobility of Bach2 nuclear foci is regulated by SUMO-1 modification.	Experimental Cell Research	314	903-13	2008
Ohtsubo, M., Yasunaga, S., Ohno, Y., Tsumura, M., Okada, S., Ishikawa, N., Shirao, K., Kikuchi, A., Nishitani, H., Kobayashi, M., Takihara, Y.	Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	105	10396-401	2008
Ishikawa N, Okada S, Miki M, Shirao K, Kihara H, Tsumura M, Nakamura K, Kawaguchi H, Ohtsubo M, Yasunaga S, Matsubara K, Sako M, Hara J, Shiohara M, Kojima S, Sato T, Takihara Y, Kobayashi M	Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the <i>HAX1</i> gene.	Journal of Medical Genetics	45	802-7	2008
Higashikawa M, Nishimori H, Komada Y, Tanihiro M, Hiraoka A, Kobayashi M	A case of polyovular twins with neonatal alloimmune neutropenia associated with maternal anti-HNA-1b antibody.	Pediatrics International		in press	
Hara K, Kajiume T, Kondo T, Sera Y, Kawaguchi H, Kobayashi M	Respiratory complications after haematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic granulomatous disease.	Journal of Transfusion Medicine		in press	
Nakamura K, Miki M, Karakawa S, Sato T, Kobayashi M	Deficiency of regulatory T cells in children with autoimmune neutropenia.	British Journal of Haematology,		in press	
Ohno N, Kajiume T, Sera Y, Sato T, Kobayashi M	Short-term culture of umbilical cord blood-derived CD34 ⁺ cells enhances the engraftment into NOD/SCID mice through the increased expression of CXCR4.	Stem Cells & Developments		in press	
Kuribayashi F, Tsuruta S, Yamazaki T, Nunoi H, Imajoh-Ohmi S, Kanegasaki S, Nakamura M	Cell adhesion markedly increases lucigenin-enhanced chemiluminescence of the phagocyte NADPH oxidase.	Genes Cells		in press	
Ikeda T, Kanmura K, Kodama Y, Sawada K, Nunoi H, Hasegawa K	Segawa disease with a novel heterozygous mutation in exon 5 of the GCH-1 gene (E183K).	Brain Dev	31	173-5	2009
Gono T, Yazaki M, Agematsu K, Matsuda M, Yasui K, Yamaura M, Hidaka F, Mizukami T, Nunoi H, Kubota T, Ikeda S	Adult onset X-linked chronic granulomatous disease in a woman patient caused by a de novo mutation in paternal-origin CYBB gene and skewed inactivation of normal maternal X.	Intern Med	47	1053-6	2008
Hasegawa D, Fukushima M, Hosokawa Y, Takeda H, Kawasaki K, Mizukami T, Nunoi H, Ochiai H, Morio T, Kosaka Y	Successful treatment of chronic granulomatous disease with fludarabine-based reduced-intensity conditioning and unrelated bone marrow transplantation.	Int J Hematol	87	88-90	2008
Minegishi Y., Karasuyama H	Genetic origins of hyper-IgE syndrome.	Curr Allergy Asthma Rep	8	386-91	2008
Minegishi Y., Karasuyama H	Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: Lessons from a primary immunodeficiency.	Int. Immunol	21	105-12	2009
Kijima M, Yamaguchi T, Ishifune C, Maekawa Y, Koyanagi A, Yagita H, Chiba S, Kishihara K, Shimada M, Yasutomo K	Dendritic cell-mediated NK cell activation is controlled by Jagged2-Notch interaction.	Proc Natl Acad Sci USA	105(19)	7010-5	2008
Sakata-Yanagimoto M, Nakagami - Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S	Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate.	Proc Natl Acad Sci USA	105	7839-44	2008