

5. Another Aspect of DNA damage response network. Takagi M, Mizutani S. 第 51 回日本小児血液学会・第 25 回日本小児がん学会総会 2009.11.27-29、千葉 シンポジウム
 6. 当科における原発性免疫不全症に対する骨髄非破壊的前処置による移植の検討. 満生紀子, 遠藤明史, 小野敏明, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. 第 51 回日本小児血液学会・第 25 回日本小児がん学会総会 2009.11.27-29 千葉
 7. MDS で発症し毛細血管拡張を欠く Ataxia Telangiectasia の女児. 鬼頭敏幸, 高木正稔, 熊田知浩, 才田聡, 藤井達哉, 森尾友宏, 水谷修紀, 鶴澤正仁. 第 51 回日本小児血液学会・第 25 回日本小児がん学会総会 2009.11.27-29 千葉
 8. JMML に対し臍帯血移植を施行し 10 年経過後、混合キメリズムの状態です SLE を発症した 1 例. 青木由貴, 満生紀子, 遠藤明史, 小野敏明, 高木正稔, 梶原道子, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀, 今留謙一. 第 51 回日本小児血液学会・第 25 回日本小児がん学会総会 2009.11.27-29 千葉
 9. DNA Double-Strand Break Formation Induced by Replication Arrest Depend On Artemis. Takagi M, Unno J, Kiyono T, Honda F, Teraoka H, Maeda D, Masutani M, Morio T, Mizutani S. 51th American Society of Hematology Annual meeting 2009.12.5-8. New Orleans. LA
 10. Loss of Non-Inherited Maternal MHC and Materno-Fetal Transmission of p190 Type BCR-ABL Leukemia. Isoda T, Ford AM, Tomizawa D, van Delft FW, De Castro DG, Mitsui N, Score J, Taki T, Morio T, Takagi M, Saji H, Greaves M, Mizutani S. 51th American Society of Hematology Annual meeting 2009.12.5-8. New Orleans. LA
 11. Artemis dependent conversion of staled replication forks to DNA double strand breaks.-A novel role of Artemis as a molecular switch-. Unno J, Takagi M, Maeda D, Masutani M, Kiyono Y, Teraoka F, Mizutani S. 第 32 回分子生物学会年会 2009.12.9-12 横浜
 12. ATM regulates adipocyte differentiation, and contributes glucose metabolism in vivo. Uno H, Takagi M, Sugimoto M, Yasuda A, Mizutani S. 第 32 回分子生物学会年会 2009.12.9-12 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

毛細血管拡張性小脳失調症の実態調査、早期診断法確立と病態評価に関する研究
「毛細血管拡張性小脳失調症患者の神経評価スケールの作成」

研究分担者 熊田 聡子（東京都立神経病院・神経小児科・医長）

研究要旨：毛細血管拡張性小脳失調症の診療にあたる神経科医による国際委員会の一員として、患者の神経症状の標準的評価スケール作成に関わった。ここで得られた情報を本邦の小児神経科医に発信した。

A. 研究目的

毛細血管拡張性小脳失調症(AT)患者の神経症状を適切に評価するためのスケールを海外の神経科医と協同で作成するとともに、その成果を国内の小児神経科医に伝達し、本邦の AT 患者診療に役立てる。

B. 研究方法

AT 患者診療に携わる各国の神経科医による国際委員会に加わり、神経症状の標準的評価法作成に関与した。

C. 研究結果

1. AT 患者の主要な神経症状を、構音障害・眼球運動障害・小脳性失調・不随意運動・筋力低下・末梢神経障害・嚥下障害・知的障害の9項目に大別。この各々を半定量的に評価するスケールを完成させた。
2. 国際委員会で得られた AT 患者の神経学的診療に関する最新情報を、本邦の小児神経科医にメーリングリストを通じて発信した。

D. 考察

AT 患者の神経症状を適切に評価することは、症状の経年的な変化を把握し、これに合わせたリハビリテーションプログラムを構築する上で重要である。また、最近 AT における神経変性を抑制する治療の開発が進められているが、臨床効果を適切に判定するためにも神経症状の客観的評価基準が不可欠である。今回作成された評価スケールは、今後の本邦の AT 患者診療にあたり非常に有用と考えられる。

E. 結論

AT 患者の神経学的評価スケールを海外の神経科医とともに作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

毛細血管拡張性小脳失調症の実態調査、早期診断法確立と、病態評価に関する研究
「毛細血管拡張性小脳失調症の神経障害に関する臨床神経病理学的解析」

研究分担者 林 雅晴

東京都神経科学総合研究所・小児神経学/神経病理学・副参事研究員

研究要旨：AT 同様にゲノム修復機構の遺伝的障害により小脳変性が生じる AT-like disorder において、Mre11 欠損と DNA 酸化ストレスが小脳変性を惹起することを明らかにした。さらに AT 患者家族会の樹立を目指して、神経障害の評価を行いながら患者家族との連携を深めた。

A. 研究目的

毛細血管拡張性小脳失調症（AT）の神経変性機序を解明するとともに、患者支援団体とも協働し、神経症状に関して標準的評価法の確立と新規治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

1. 剖検脳、患者生体試料を用いて神経変性機序を解明する。
2. 日本で AT 患者家族連絡網を樹立し、神経症状の網羅的評価を実現させる。

C. 研究結果

1. AT 同様にゲノム修復機構の遺伝的障害から小脳変性が生じる AT-like disorder 同胞例の神経病理所見を世界で初めて報告した。さらに Mre11 欠損と DNA 酸化ストレスが小脳変性を惹起することを明らかにした。
2. AT 患者家族会樹立に向け、難病ネットワークを通じて、コアとなる患者家族とのコンタクトを進めた。

D. 考察

1. AT 患者由来細胞やモデル動物で酸化ストレスの亢進が報告されている。Mre11 と ATM との密接な関連から AT 小脳変性での酸化ストレス関与が推定され、剖

検脳・生体試料での酸化ストレス研究の必要性が示唆された。

2. 患者家族の連絡網は AT 患者の神経症状の網羅的把握に有用である。今後も各患者の神経障害の評価を進めながら、家族会樹立を目指していく。

E. 結論

ゲノム修復障害に伴う小脳変性での酸化ストレスの関与が示唆された。また、日本で AT 患者家族会樹立の必要性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
Oba D, Hayashi M, et al. Autopsic study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD). *Acta Neuropathol* 119: 513-520, 2010.
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

雑誌
[海外雑誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G, Morio T, Gathmann B, Noordzij JG, Fillat C, Hoenig M, Nathrath M, Meindl A, Pagel P, Wintergerst U, Fischer A, Thrasher AJ, Belohradsky BH, Ochs HD.	X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: Clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options.	<i>Blood.</i>	115(16)	3231-8	2010
Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, hisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, Morio T, Mizutani S.	Autopsic study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD)	<i>Acta Neuroathologica.</i>	119(4):	513-20	2010
Ichijima Y, Yoshioka K, Yoshioka Y, Shinohe K, Fujimori H, Unno J, Takagi M, Goto H, Inagaki M, Mizutani S, Teraoka H.	DNA lesions induced by replication stress trigger mitotic aberration and tetraploidy development.	<i>PLoS One.</i>	5(1)	e8821	2010
Inoue H, Takada H, Kusuda T, Goto T, Ochiai M, Kinjo T, Muneuchi J, Takahata Y, Takahashi N, Morio T, Kosaki K, Hara T.	Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism.	<i>Eur J Pediatr.</i>	Epub ahead of print		2010
Sakasai R, Teraoka H, Takagi M, Tibbetts RS.	Transcription-dependent activation of ataxia telangiectasia-mutated prevents DNA-dependent protein kinase-mediated cell death in response to topoisomerase I poison.	<i>J Biol Chem.</i>	Epub ahead of print		2010

Miyai K, Yoneda M, Hasegawa U, Toita S, Izu Y, Hemmi H, Hayata T, Ezura Y, Mizutani S, Miyazono K, Akiyoshi K, Yamamoto T, Noda M.	ANA deficiency enhances bone morphogenetic protein-induced ectopic bone formation via transcriptional events.	<i>J Biol Chem.</i>	284(16)	10593-600	2009
Morio T, Takahashi N, Watanabe F, Honda F, Sato M, Takagi M, Imadome KI, Miyawaki T, Delia D, Nakamura K, Gatti RA, Mizutani S.	Rapid diagnosis of ataxia-telangiectasia by flow cytometric monitoring of DNA damage-dependent ATM phosphorylation.	<i>Leukemia.</i>	23(2)	409-14	2009
Isoda T, Ford A, Tomizawa D, van Delft F, De Castro DG, Mitsuiki N, Score J, Taki T, Takagi M, Morio T, Saji H, Greaves M, Mizutani S.	Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring.	<i>Proc.Natl. Acad. Sci. USA.</i>	106	17882-5	2009
Morio T, Takahashi N, Watanabe F, Honda F, Sato M, Takagi M, Imadome KI, Miyawaki T, Delia D, Nakamura K, Gatti RA, Mizutani S.	Phenotypic variations between affected siblings with ataxia-telangiectasia: ataxia-telangiectasia in Japan.	<i>Int J Hematol.</i>	90(4)	455-62	2009
Uchisaka N. Takahashi N. Sato M. Kikuchi A. Mochizuki S. Imai K. Nonoyama S. Ohara O. Watanabe F. Mizutani S. Hanada R. Morio T.	Two brothers with ataxia-telangiectasia-like disorder with lung adenocarcinoma.	<i>J. Pediatr.</i>	155:	435-8	2009
Nanki T, Takada K, Komano Y, Morio T, Kanegane H, Nakajima A, Lipsky PE, Miyasaka N.	Chemokine receptor expression and functional effects of chemokines on B cells: implication in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.	<i>ArthritisRe s Ther.</i>	11(5)	R149	2009
Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Mochizuki M.	A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis.	<i>BrJOphtha Imol.</i>	94(3)	336-40.	2009
Hasegawa D, Kaji M, Takeda H, Kawasaki K, Takahashi H, Ochiai H, Morio T, Omori Y, Yokozaki H, Kosaka Y.	Fatal degeneration of specialized cardiac muscle associated with chronic active Epstein-Barr virus infection.	<i>Pediatr Int.</i>	51	846-8	2009

Miyagawa Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K-I, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri YU, Okita H, Morio T, Shimizu N, Fujimoto J, Fujiwara S.	<i>Ex vivo</i> expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit a distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin.	Immunology	128	405-19	2009
Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, Kaneda Y, Taga T, Hisakawa H, Miyaji R, Endo M, Oh-Ishi T, Kamachi Y, Akahane K, Kobayashi C, Tsuchida M, Morio T, Sasahara Y, Kumaki S, Ishigaki K, Yoshida M, Urabe T, Kobayashi	Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards.	J. Pediatr.	155	829-33	2009
Futagami Y, Sugita S, Fujimaki T, Yokoyama T, Morio T, Mochizuki M.	Bilateral anterior granulomatous keratouveitis with sunset glow fundus in a patient with autoimmune polyglandular syndrome.	Ocul Immunol Inflamm.	17	88-90	2009
Takahashi N. Matsukoto K. Saito H. Nanki T. Miyasaka N. Kobata T. Azuma M. Lee S-K. Mizutani S. Morio T.	Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T-cell populations in ICOS deficient patients.	Immunol.	182	5515-27	2009
Yoshida H. Kusuki S. Hashii Y. Ohta H. Morio T. Ozono K.	<i>Ex vivo</i> -expanded donor CD4 T lymphocyte infusion against relapsing neuroblastoma: A transient Graft-versus-Tumor effect.	Pediatr Blood Cancer	52	895-7	2009

[国内発行雑誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
水谷修紀	毛細血管拡張性運動失調	日本臨床(別冊)新領域別症候群	10	669-72	2009
水谷修紀	がん多発家系-先天性疾患研究からの新展開	最新医学	64(9)増刊号	56-70	2009
高木正稔	DNA 損傷応答機構と骨髄異形成症候群.	血液・腫瘍科	58(2)	231-34	2009

