

D. 考察

Bloom 症候群の際立った特徴は、高率に癌腫を合併することである。国外での報告では、20 歳代までに約 1/3 の Bloom 症候群がなんらかの癌腫を発症しており、最も癌腫の発症頻度の高い疾患の一つである。今回の調査でも 9 例中 4 例が癌腫が原因で死亡していた。なかでも、B 細胞リンパ腫が高率に認められた。小柄な体型と SCE が解析した全例に認められ、診断上重要な所見と考えられた。免疫不全の特徴として、易感染の程度は強くない症例が多かった。免疫学的検査では IgM の低値が特徴的な所見であった。

E. 結論

二次調査を行い本邦の Bloom 症候群に関して詳細な調査を施行した。確診例は 9 家系、10 症例であった。10 例中 4 例が死亡していた。10 例中 6 例に B 細胞系のリンパ腫が認められた。MDS が 2 例に認められた。10 例中 5 例に糖尿病が合併していた。10 例中 7 例が IgM の低値 (50mg/dl 以下) だった。16allele 中 9allele が 631delCAA だった。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. *Mol Med Report*. 2011;4: 607-9.
2. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z, Kubota K, Yamamoto T, Matsui E, Teramoto T, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Structural property of soybean protein P34 and specific IgE response to recombinant P34 in patients with soybean

allergy. *Int J Mol Med*. 2011 [Epub ahead of print]

3. Ohnishi H, Miyata R, Suzuki T, Nose T, Kubota K, Kato Z, Kaneko H, Kondo N. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 [Epub ahead of print]
4. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kubota K, Ozeki M, Orii K, Kaneko H, Kondo N. Successful treatment of pediatric immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2011 Oct;53(5):771-3.
5. Funato M, Kaneko H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Orii K, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Pediatric acute lymphoblastic leukemia mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2011 Oct;53(5):766-8.
6. Funato M, Kaneko H, Ohkusu K, Sasai H, Kubota K, Ohnishi H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Refractory chronic pleurisy caused by *Helicobacter equorum*-like bacterium in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol*. 2011 Sep;49(9):3432-5. Epub 2011 Jun 15.
7. An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):795-801.

8. Morita H, Kaneko H, Ohnishi H, Kato Z,
Kondo N. Antigen-specific immune
response to endotoxin-free recombinant P34.
Allergy. 2011 Jul;66(7):985-6.
9. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z,
Kimura T, Kubota K, Nishikomori R,
Kaneko H, Seishima M, Kondo N:
Characterization of NLRP3 Variants in
Japanese Cryopyrin-Associated Periodic
Syndrome Patients. J Clin Immunol in
press

2. 学会発表

1. Kaneko H, Ohnishi H, Morita H, Yamamoto
T, Kubota K, Teramoto T, Kato Z, Matsui E,
Kato H, Nakano T, Kondo N. Development of
enzymatically digested peptides for
immunomodulation therapy in patients with
cow's milk allergy. 16th Asia Pacific
Association of Pediatric Allergy, Respiratory
and Immunology Oct 28~30, 2011 Fukuoka,
Japan
2. Kaneko H, Ohnishi H, Funato M, Kondo N
Pathogenesis and clinical feature of primary
antibody deficiencies The 7th Congress of
Asian Society for Pediatric Research April 30
~May 3, 2011 Denver, Colorado, USA

3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

長期間の経過観察を行った Bloom 症候群症例に関する研究

研究分担者 田内久道 愛媛大学医学部 准教授

研究要旨

成長障害のため1歳4ヶ月時に受診した Bloom 症候群の男児を28歳まで経過観察を行った。経過中十二指腸悪性リンパ腫（B細胞性）に罹患したが手術と化学療法により治癒した。また、日光過敏症、軽度の精神発達遅滞、低身長とやせが認められた。

A. 研究目的

Bloom 症候群の男児を年少時から成人まで経時的に観察することにより、本疾患の持つ問題点を明らかにし、適切な診断や治療、福祉面でのサポートを提供できることを目的とする。

B. 研究方法

成長障害のため1歳4ヶ月時に受診し Bloom 症候群と診断した男児に関して、診療録を用い経時的な問題点をリストアップする。

（倫理面への配慮）

本人を特定しない形で症例を解析する。また、発表に当たっては本人の同意を得る。

C. 研究結果

現在28歳男性。在胎37週、1485gで出生した。1歳4ヶ月時に成長障害のため受診した。3歳時より日光過敏症が明らかとなった。また、全身皮膚に白斑とカフエオレ斑が散在していた。6歳時、 $-4.1SD$ の低身長があり、成長ホルモン分泌試験を行ったが成長ホルモン分泌異常は認めなかった。この時点で Bloom 症候群を疑い京都大学放射線生物研究センターにて姉妹染色分体交換（SCE）を行ったところ $111.3/\text{cell}$ と高値であり Bloom 症候群と診断した。9歳児に強い腹痛のため精査を行い、十二指腸悪性リンパ腫（B細胞性）と診断した。手術と多剤併用化学療法を行った。骨髓機能の抑制や強い副反応が予想されたため抗悪性腫瘍薬の投与は通常投与量の $1/2 \sim 1/3$ の投与量とした。治療終了後、28歳の現在まで再発および2次

性腫瘍を認めていない。また、悪性リンパ腫治療後であるため成長ホルモン補充療法は行わなかった。精神遅滞は中等度で、日常会話やコミュニケーションは問題ないが、理解力や判断力に劣り就業できていない。最終身長は 138.7cm ($-5.5SD$)、体重は 26.3Kg (BMI 13.7) と著しい低身長とやせを認める。

D. 考察

Bloom 症候群では悪性腫瘍の合併が多く報告されているが、適切な治療により長期間の生存が期待できる。著しい低身長や精神遅滞のため社会生活においては適切な社会的サポートが必要と考える。

E. 結論

Bloom 症候群では適切な診断が速やかに提供できる体制が必要である。それにより患者に適切な情報と医療福祉面でのサポートを提供することが可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

造血幹細胞移植を施行された Bloom 症候群の 1 例

研究協力者 谷口修一

虎の門病院血液内科部長

研究分担者 金子 英雄

国立病院機構長良医療センター臨床研究部長

研究要旨

Bloom 症候群には高率に癌腫が合併する。中でも、若年では白血病・リンパ腫の合併が高率である。治療に関して確立したプロトコールはなく、症例ごとに個別に対応がなされている。今回、Bloom 症候群に合併した急性骨髄性白血病に、臍帯血を用いた造血幹細胞移植を施行した。3 回目の臍帯血移植により、生着が得られたが移植後 208 日から、肺炎が急激に悪化し ARDS となった。移植後 213 日で呼吸不全のため死亡した。Bloom 症候群のがん治療は、症例ごとに対応されており、症例の集積が必要と考えられた。

A. 研究目的

Bloom 症候群は、高率に癌腫が発症する。おおよそ半数は、20 歳代までになんらかの癌腫を合併すると報告されている。若年では、白血病やリンパ腫などの血液系の腫瘍が高率に認められる。その場合、薬品の使用量、放射線療法等に関して、通常の場合と同様なプロトコール用いてよいかという問題がある。実際は、症例ごと、個々に対応されているのが現状である。今回、Bloom 症候群に合併した急性骨髄性白血病に対して臍帯血移植を施行したので報告する。

B. 研究方法

27歳、女性の Bloom 症候群の患者を対象とした。既往歴として、3歳の時、Bloom 症候群 (BLM 遺伝子変異 S186X, 514-1-X) と診断されている。

C. 研究結果

患者27歳 女性、妹も Bloom 症候群、(健康、既婚、子供なし)。既往歴 3歳の時、Bloom 症候群 (BLM 遺伝子変異 S186X, 514-1-X) と診断。13歳 Non-Hodgkin lymphoma 発症。化学療法にて、完全寛解
20歳 2型糖尿病を発症。26歳 右乳癌を発症。手術療法と化学療法をうける。Adjuvant chemotherapy として、CY+ADR+5-FU を通常の半量にて6回施行され寛解した。

現病歴 乳癌に対して化学療法施行の半年後、汎血球減少が出現した。WBC 2300, Hb10.2, Plt9.3万。骨髓検査にて、3系統の異型性と10%の芽球を認めたため、MDS RAEB と診断。2004年5月、末梢血に、Blast12%と増加を認めたため、虎の門病院に入院となった。Blood type B, HLA A:24/31, B 59/60, DR: 4/9.

入院時検査所見

身長137cm、体重35Kg

WBC 25800/ μ L (Npro 0.5%, Nmy 8%, Nslab 2%, Nseg 6%, Eos1%, Bas0%, Mono 6.5%, Lym 0.5%, Blast 70%), Hb 9.0 g/dL Plt 4.3x10 ⁴ / μ L T.P 7.4 g/dL Alb 3.7 g/dL T-Bil 0.2 mg/dL BUN 20 mg/dL Cre 0.6 mg/dL	Na 138 mEq/L K 4.2 mEq/L Cl 102 mEq/L Ca 4.4 mEq/L UA 4.5 mg/dL AST 101 IU/L ALT 218 IU/L LDH 495 IU/L y-GTP 361 IU/L CRP 0.3mg/dL Blast marker CD2, CD7, CD13, CD33, CD34, HLA-DR陽性 AMLと診断
---	--

臍帯血移植1回目

Cytoreduction AraC 20mg/body 1day
AraC 40mg/body 3day
Conditioning Flu 15mg/m²x5, CY 5mg/Kg x2
Source Cord Blood, Sex male,
Blood type B, HLA A:24/31, B 59/60
DR: 0405/0901, ANC: 3.46x10⁷/Kg
CD34: 1.17x10⁵/Kg
GVHD prophylaxis FK506 0.03mg/Kg div (day -1~)
経過: GVHDは認めず、Day28の骨髓検査にて、100%
XXであり、拒絶が確認された。

臍帯血移植2回目

Cytoreduction AraC 100mg/body 7day
Conditioning Flu 30mg/m²x5
Source Cord Blood, Sex male,
Blood type O, HLA A:24/31, B 59/60
DR: 0405/0901, ANC: 2.63x10⁷/Kg
CD34: 1.17x10⁵/Kg
GVHD prophylaxis FK506 0.03mg/Kg div (day -1~)
経過: GVHDは認めず、Day9の骨髓検査にて、99.4%
XXであり、拒絶が確認された。

臍帯血移植3回目

Cytoreduction AraC 100mg/body 5day
Conditioning Flu 30mg/m²x5,
Mel 25mg/m²x2, TBI 2Gy
Source Cord Blood, Sex male,
Blood type O ANC: 2.82x10⁷/Kg
CD34: 2.37x10⁵/Kg
GVHD prophylaxis FK506 0.03mg/Kg div (day -1~)

臍帯血移植3回目の経過

day11 末梢血FISH 混合キメラ(XX 40%, XY60%)
day34 XX1.2%, XY98.8%
day50 WBC 510/ μ L以後、減少傾向。
day68 T細胞FISH XX73%, XY27%
day82 FK中止
day105 T細胞FISH XX63.2%, XY36.8%
recipient細胞の増加に伴いGVHD出現。皮膚
stage3のため、FKを再開した。皮疹は消滅した
が、芽球が増加し始めた。

day124 38-39°Cをこえる発熱を認め、胸部CT上は、粟
粒結核に合致する、びまん性の小粒状影が散
在していた。
day128 抗結核薬3剤(RFP, INH, EB)を開始したが、ピ
リルピンの上昇が認められたため、day138か
らINH単剤とした。結核菌PCRは、血液、尿、胃
液、骨髓いずれも陰性であった。
day159 白血病の増悪に対してハイドレアの内服を開始。
解熱傾向を認め、腫瘍熱の関与が大きいと考
えられた。以後、次第に白血病の再増悪を認め、
ハイドレアの増量やキロサイドの点滴などを開
始したが、芽球は最終的に20万/ μ Lを超えた。
day208 発熱から肺炎が急激に悪化し、ARDSとなった。
抗結核薬3剤を再開するも、呼吸不全が進行し
day213永眠された。

D. 考察

今回検討した Bloom 症候群は、毛細血管
拡張性運動失調症、Li-Fraumeni 症候群等
と同様に、染色体脆弱症候群に分類される。
毛細血管拡張性運動失調症では、放射線に
対して感受性が著しく亢進していること
が知られている。Bloom 症候群においても
その病因遺伝子産物 BLM ヘリカーゼは、
DNA の複製・修復に関与しており、BLM の
欠損状態では、DNA の障害を生じるような
抗がん剤に対しては、健常人よりも感受性
が亢進していると考えられる。実際、本症

例の乳がん治療は通常の半量にて行われた。Bloom 症候群の造血幹細胞移植に関しても報告はなく、どのような前処置がよいのか、ドナーのソース等、検討すべき課題は多い。今後、さらに、症例を積み重ねて検討していきたい。

E. 結論

MDS から急性骨髄性白血病を発症した Bloom 症候群を経験した。3 回目の臍帯血移植で生着がみられた。最終的には、感染症で死亡された。

Bloom 症候群のがん治療は、症例ごとに、手探りの状態でされており、症例の集積が必要と考えられた。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 特になし
2. 学会発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Rothmund-Thomson 症候群の二次調査の解析

研究分担者 山崎 直也 国立がん研究センター 皮膚科 科長

研究要旨:本研究の目的は、Rothmund-Thomson 症候群症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。二次調査表を用いて本邦のRothmund-Thomson 症候群に関して詳細な調査を施行した。確診例は9家系、10症例であった。10例中2例が死亡していた。診断は特徴的な皮膚症状によりなされている場合が多かった。10例中2例に骨肉腫が合併していた。RecQL4 遺伝子の解析は4例で施行されていた。本調査により、本邦におけるRothmund-Thomson 症候群の実態が明らかになった。

A. 研究目的

本研究の目的は、Rothmund-Thomson 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。

10症例中2例に骨肉腫が認められた。RecQL4 遺伝子検査は10例中4症例で施行されていた。病因となる変異を認める症例はいなかった。

B. 研究方法

一次アンケートにて、Rothmund-Thomson 症候群の患者の診療経験ありと回答があった施設に二次アンケート調査を行った。臨床経過、皮膚症状の特徴、合併腫瘍等について、調査を行った。

(倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」として倫理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

C. 研究結果

10例中8例が男性であった。小柄な体型が7例に認められた。生下時の体重の記載がある2例は、いずれも低出生体重児であった。多形皮膚萎縮症が8例に認められ、診断の根拠とされている場合が多かった。発癌に関して

表1 Rothmund-Thomson 症候群二次調査の結果

Rothmund-Thomson症候群二次調査の結果

施設名	No	性別	年齢	身長 (年齢)	体重 (年齢)	皮膚症状	発癌の有無	その他の合併症
信州大学 (typell?)	1	M	3歳 (死亡)	103cm (7歳)	14Kg (7歳)	-多形皮膚萎縮症 (10か月) 色素沈着 (10か月)	骨肉腫 (7歳)	骨肉腫の発癌部5歳死亡
東京医科歯科大学	2	M	10歳 (生存)	135cm (10歳)	32Kg (10歳)	-日光過敏性紅斑 (7歳) 色素沈着 (2歳)	無	合指症
岡崎市民病院	3	M	10歳 (生存)	84cm (10歳)	2425g (生下時) 28Kg (10歳)	-日光過敏性紅斑 (5か月) 多形皮膚萎縮症 (5か月) 遺尿頻発 (5か月から発症後、現在は非常に少ない頻度) -多形皮膚萎縮症、毛細血管拡張症、色素沈着、毛髪、眉毛の減少 (9か月) 発汗低下 (14歳)	無	歯牙形成不全 (3歳) 知的な障害はなく、成績も普通 肺動脈弁狭窄 左室拡大 クレチン症(ガスターで制御) 甲状腺ホルモン内服中
大阪医科大学 (typell?)	4	F	25歳 (生存)	150cm (18歳)	34Kg (18歳)	減少 (9か月) 発汗低下 (14歳)	骨肉腫 (20歳)	頸癌 (14歳) 薬性胃腸炎 (16歳) 肺動脈狭窄 (16歳)

施設名	No	性別	年齢	身長 (年齢)	体重 (年齢)	皮膚症状	発癌の有無	その他の合併症
佐世保市立総合病院	5	M	37歳 (生存)	168cm (37歳)	55Kg (37歳)	結節性紅斑 (34歳)	無	合指症
佐世保市立総合病院	6	M	25歳 (死亡) 5例の弟	150cm (25歳)	31Kg (25歳)	皮膚潰瘍、感染性肉芽腫などを繰り返した	無	急速糸球体腎炎(25歳)、腎不全、肺炎、呼吸不全(25歳)、精神運動発達遅滞
慈恵医大	7	M	6歳 (生存)	100cm (6歳)	2000g (生下時) 13Kg (6歳)	1歳半ごろより、顔面下部、下肢に網目状の色素沈着、1歳ごろより、多形皮膚萎縮症	無	
慈恵医大	8	M	27歳 (生存)	144.7cm (20歳)	43Kg (20歳)	13歳ごろ全身がうす黒い色素沈着、多形皮膚萎縮症	無	小顎症
神戸大学	9	M	1歳 (生存)	72cm (1歳2か月)	7600g (1歳2か月)	多形皮膚萎縮症、網目状紅斑、水泡	無	皮膚外症状なし
神戸大学	10	F	5歳 (生存)	106.4cm (5歳)	19.5Kg (5歳)	網状の色素消失、多形皮膚萎縮症	無	両側の白内障、弱聴

無し

D. 考察

Rothmund-Thomson 症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。さらに、高率に癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌等)を合併する。今回の二次調査でも、小柄な体型と多形皮膚萎縮症等の皮膚症状が高率に認められた。また、診断の根拠が皮膚症状による場合が多かった。RecQL4 遺伝子検査が行われている症例もあったが、遺伝子変異が同定された症例はなかった。文献では、Rothmund-Thomson 症候群における RecQL4 遺伝子変異は 60%程度の患者に検出されている。今後、RecQL4 遺伝子変異を有する一群とそうでない一群を区別して、検討する必要があると考えられた。

本邦の Rothmund-Thomson 症候群の診断は臨床情報により成されている場合が多いことが明らかになった。今後、遺伝子検査も含めた診断を補助する検査法の開発が必要と考えられた。

E. 結論

Rothmund-Thomson 症候群の二次調査を施行した。確診例は 9 家系、10 症例であった。10 例中 2 例が死亡していた。診断の根拠としては、皮膚症状が多かった。10 例中 2 例に骨肉腫が合併していた。RecQL4 遺伝子の解析は 4 例で施行されていた。本調査により、本邦における Rothmund-Thomson 症候群の実態が明らかになった。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

Bloom 症候群における BLM タンパクの発現に関する検討

研究分担者 清河 信敬 独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究所
小児血液・腫瘍研究部 部長

研究要旨

Bloom 症候群の簡易スクリーニング法として、フローサイトメトリーによる BLM 蛋白検出法の確立を試みた。昨年度の検討結果をもとに、さらにマウス単クローン性抗 BLM 抗体の新たなクローンについて検討し、最も検出効率の良いクローンを選定した。一方、健常人の末梢血を採血後、様々な条件で BLM 蛋白の検出を検討したところ、採血直後より、採血翌日の方が BLM 蛋白の発現量が高く、また培養することによってさらにその発現量が高くなることが判明した。今後、至適な解析条件を確定することにより、FCM による BLM 蛋白検出は、Bloom 症候群診断の簡易スクリーニング法として応用可能と考えられる。

研究協力者

三春 晶嗣(国立成育医療研究センター)

A. 研究目的

Bloom 症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝形式を示す疾患である。さらに際立った特徴は、高率に癌腫が合併することである。国外での報告では、20 歳代までに約 1/3 の Bloom 症候群がなんらかの癌腫を発症している。また、複数の癌腫を合併することも知られており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。しかし、本邦での報告例は極めて少なく、患者数を含め国内におけるその現状は不明な点が多く、診断法や、診断の指針も十分には確立されてはいない。

本症候群の病因は DNA の複製・修復に関与する RecQ 型 DNA ヘリカーゼの一つである BLM である。ゲノム遺伝子上の BLM の異常に起因して、その蛋白の異常が起こり、酵素が低下することによって、細胞レベルでは、染色体の不安定性、紫外線に対する細胞の生存率が低下する。そのため、Bloom 症候群診断には sister chromatid exchange (SCE) の増加が参考となる

が、SCE の検査は保険適応が無く、検査方法が煩雑で、高度な技術を要することから、簡便に患者をスクリーニングする方法の開発が望まれている。

そこで本研究では、SCE と同等の精度で、簡便かつ短時間で診断可能な、Bloom 症候群のスクリーニング法を開発することを目的として、フローサイトメトリーによる特異抗体を用いた BLM 蛋白の検出法と、フローサイトメトリーによる SCE の解析法について検討する。本研究で目指す、Bloom 症候群スクリーニング法開発によって、その QOL 向上に寄与することが期待される。

B. 研究方法

フローサイトメトリーによる特異抗体を用いた BLM 蛋白の検出法として、入手可能な市販の Bloom 蛋白に対する抗体、1) ウサギ抗 BLM ポリクローナル抗体 (Cell Signaling Technology 社)、2) 同 (Abcam 社)、3) ヤギ抗 BLM ポリクローナル抗体 (Abcam 社)、4) マウス抗 BLM モノクローナル抗体 (クローン BFL-103、Abcam 社)、5) マウス抗 BLM モノクローナル抗体 (クローン BFL-103、SantaCruz 社)、6) マウス抗 BLM モノクローナル抗体 (クローン 4i317、SantaCruz 社)、6

種類を検討に用いた。健常人および Bloom 症候群患者末梢血について、全血法、間接法による免疫蛍光染色を行い、フローサイトメトリーで反応性を解析した。Bloom 蛋白は細胞内に存在する酵素であるため、抗体の反応に先立って、白血球の細胞膜透過処理を IntraPrep（ベックマンコールター社）試薬で行った。2次抗体として PE 標識抗体を用いた。

フローサイトメトリーによる SCE の解析法として、細胞を BrDU 添加培養して染色体 DNA を BrDU ラベルした後、細胞膜を融解して染色体を回収し、DNase 処理後、特異抗体を用いて取り込まれた BrDU を染色するとともに DNA を蛍光標識し、染色体ごとの BrDU の取り込みについて検出を試みた。

（倫理面への配慮）

関連法規を遵守し、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C. 研究結果

昨年度の検討結果をもとに、健常人末梢血を用いて、BLM 蛋白のより効率的な検出法について検討を進めた。ポリクローナル抗体では、非特異反応が強く、検出には適さないことを、さらに健常人 5 例の末梢血で確認した。また、新たなクローンを加え、マウスモノクローナル抗体（3 社、2 クローン）について検出感度について比較した結果、Abcam 社のクローン BFL-103 が最も検出感度が良く、また SantaCruz 社の同一クローン製品よりも安定性が良いことが明らかになった。

そこで、Abcam 社 BFL-103 クローンをを用いて、健常人末梢血のリンパ球に対して、様々な条件での BLM 蛋白の検出を検討した。昨年度の検討では、採血後、一晩かけて送付された末梢血を対象に検出を行っていたが、今回採血直後の健常人 5 例の末梢血で同様の検討を行ったところ BLM 蛋白の発現非常に弱く、被験者によって全くその発現を検出できない場合があった。そこで、採血直後に BLM 蛋白の検出を行なった場合と、採血後常温で一晩保存した後に同様の検出を行なった場合とを比較したところ、後者の方が BLM 蛋白の発現が強く、検討した 5 例全例で BLM 蛋白の検出が可能であった。さらに、採血直後に比重遠

心法によって単核球を分離し、PHA および Ionomycine 添加 24 時間培養後に BLM 蛋白の検出を同様の方法で行なったところ、より強い BLM 蛋白の発現を認められた。

一方、フローサイトメトリーによる SCE の解析法について、まず BrDU の取り込みの条件について検討した。培養細胞株では 30 分間の短時間の BrDU パルスでフローサイトメトリー検出に十分な BrDU の取り込みが確認されたが、健常人の末梢血単核球では同様の濃度で 24 時間のパルスでも検出に十分な取り込みが得られず、今後細胞培養法（活性化法）も含め条件の検討が必要と考えられた。また、フローサイトメトリーによる SCE の解析では、染色体ごとの BrDU の取り込みを解析する必要があるため、培養細胞を分裂期に同調させる必要があり、その条件についても検討を進めた。

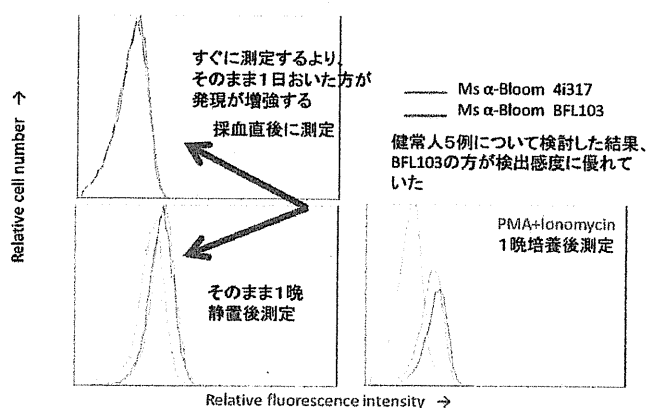


図 BLM ヘリカーゼ蛋白のフローサイトメトリー検出

D. 考察

今回の検討で、最も効率的に BLM 蛋白をフローサイトメトリー法によって検出できるマウス単クローン性抗 BLM 蛋白抗体を選定した。また、興味深いことに、健常人の末梢血リンパ球の場合採血直後では BLM 蛋白の発現が低く、被験者によっては全く同蛋白を検出できない場合があったが、採血後 24 時間常温で保管すると BLM 蛋白の発現が高くなり、採血直後に単核球を分離して培養すると同蛋白の発現がさらに高くなる可能性が示唆された。現時点では、通常の場合、健常人のリンパ球では BLM 蛋白の発現は低く、細胞に何らかのストレスがかかったり、細胞の分

裂が盛んになった場合に、その発現が増強するのではないかと推察している。今後、この仮説が正しいかどうか、RT-PCRによるメッセンジャーRNAの発現レベルやイムノブロット法による蛋白定量などと比較検討することによって、フローサイトメトリーでのBLM蛋白の検出法の特異性、信頼性について確認を行なう。フローサイトメトリーによるBLM蛋白の検出は非常に簡便な方法で、迅速に結果を得ることができるため、この測定法の特異性について信頼性が確認できれば、Bloom症候群の簡易スクリーニング法として非常に有望と期待される。

一方、フローサイトメトリーによるSCEの解析については、正常ヒト末梢血単核球を用いた場合に、より効率的にBrDUをラベルして、効率的に細胞を分裂期に同調して染色体を回収する方法について条件検討が必要と考えられる。SCEの解析は、機能的な解析法であり、現時点ではBloom症候群の診断法として最も信頼性の高い方法であるので、フローサイトメトリーによるSCE解析法についても、今後さらに検討を進めてその実用化を目指す。

E. 結論

Bloom症候群の簡易スクリーニング法として、フローサイトメトリーによるBLM蛋白検出法の確立を試みた。適切な抗体を選択し、適切な検出条件を設定すれば、Bloom症候群患者白血球におけるBLM蛋白の欠如をフローサイトメトリー法によって簡便に判別可能であると考えられ、今後簡易スクリーニング法への応用が十分可能と期待される。今後さらに検討を進める。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

Bloom 症候群と Ataxia telangiectasia における T 細胞多様性の障害

研究分担者 谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授

研究要旨

Bloom 症候群においては、進行性の T 細胞機能障害が存在する可能性が示唆されるが、その実態はよくわかっていない。本年度は、同様な DNA 修復機序の障害を特徴とする遺伝性疾患である Ataxia telangiectasia (AT) との比較を行うことにより、Bloom 症候群に特徴的な T 細胞分化障害を明らかにすることを目的とした。ほぼ同年齢(20 歳前後)の AT 2 例と、Bloom 症候群 2 例を対象として、末梢血 T 細胞亜群分布ならびに TCR 多様性を解析した。AT 症例では thymic extract を反映する CD45RO 陰性ナイーブ T 細胞の著明な減少を認めた、一方 Bloom 症候群ではナイーブ T 細胞は比較的保持されており、加齢に伴う減少も認めなかった。T 細胞多様性の低下も AT に比べ Bloom 症候群では軽度に留まった。以上の結果は、Bloom 症候群における T 細胞機能異常が限定的であることを示唆している。

共同研究者

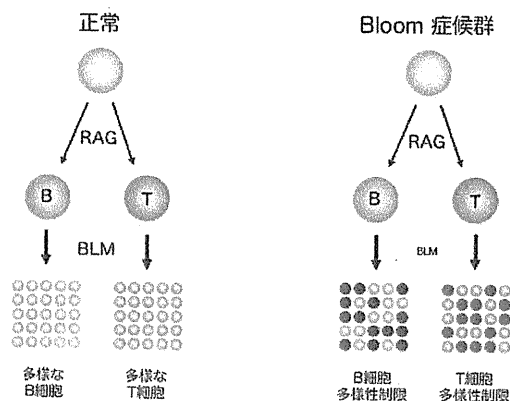
和田 泰三(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

東馬 智子(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)

A. 研究目的

Bloom 症候群では、進行性の T 細胞免疫不全が起こることが予想されが、これについて詳細は明らかにされていない(図1)。本研究では、T 細胞分化の微細な障害を T 細胞抗原受容体(TCR)の多様性を解析することにより評価する。特に、DNA 修復障害を特徴とする AT と比較することにより Bloom 症候群における T 細胞異常の特徴を明らかにすることを目的とした。

図1; Bloom 症候群におけるリンパ球分化障害モデル



B. 研究方法

対象はいずれも 20 歳前後の Bloom 症候群 2 例、AT 2 例である。末梢血静脈血を用いて、①リンパ球亜群分布、②TCR V β repertoire 分布をいずれもフローサイトメトリー法により解析した。

(倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析の施行にあたっては、文部科学省、厚生労働省ならびに経済産業省より告示された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、学内倫理審査委員会の審査を得ることとする。さらに、本研究における遺伝子解析ならびにリンパ球解析に際して研究の内容ならびに以下の確認事項をあらかじめ書面により説明し、本人あるいは家族の承諾を書面により得るものとする。

- 1) 末梢血液に関して、血清ならびにリンパ球検体は連結可能匿名化とし、本研究の目的以外には使用しない。
- 2) 得られた情報の秘密は厳守し、決して他人に漏らしたり譲渡したりしないこと。

C. 研究結果

本年度は以下の検討を行った。

- 1) 末梢血リンパ球亜群分布解析; Bloom 症候群 2 症例、AT 2 症例について、末梢血リンパ球亜群分布と

naïve/memory T 細胞比率の検討を行った。後者のデータを図2、図3に示す。Bloom 症例では、2例とも正常対照に比べてやや低値ではあるが十分な比率の naïve (CD45RO negative) T 細胞が存在した。一方、AT の2症例では、CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞のいずれにおいても、naïve T 細胞比率は著明に低下し、その傾向は特に CD4⁺T 細胞において顕著に認められた。

図2; Bloom 症候群ならびに AT における末梢血 naïve T 細胞比率の比較(FCM プロフィール)

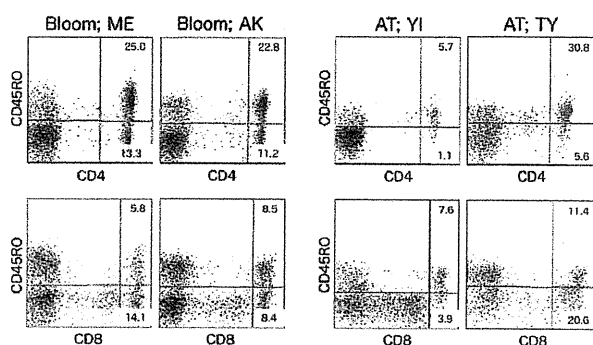
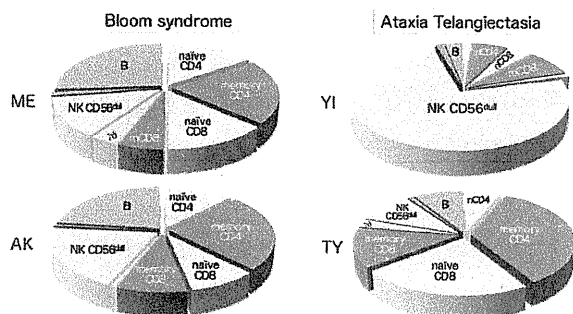
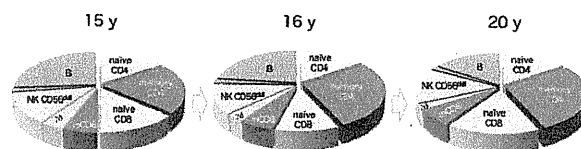


図3; Bloom 症候群ならびに AT における末梢血 naïve T 細胞比率の比較(分布比率表示)



Bloom 症候群の1例でのみ、このような末梢血リンパ球亜群分布の加齢による変化を比較することが可能であった(図4)。少なくとも5年間の経過では著明な変化は認められなかった。

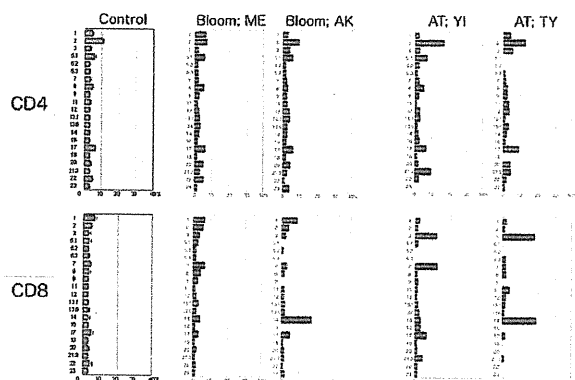
図4; Bloom 症候群1例における加齢変化



2) FCM 法による TCR Vβ repertoire 分布解析;

各 Vβ 特異抗体を用いて、FCM による TCR 多様性解析を試みた。AT 症例では2例とも、CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞のいずれにおいても、repertoire 分布の偏りを認めた。特に、CD8⁺T 細胞においては、特定の Vb repertoire の選択的増殖(YI では Vβ3 ならびに Vβ7、TY では Vβ3 と Vβ14)が認められた。一方、Bloom 症候群の2例においては、CD4⁺T 細胞はいずれも正常対照とほぼ同様の多様性が確認された。CD8⁺T 細胞においても、AK の Vβ14 の増加が認められたのみで、背景の多様性障害はわずかであった(図5)。

図5; TCR Vβ repertoire 分布



D. 考察

AT 症例においては naïve T 細胞の減少や TCR Vb repertoire 分布の異常という、T 細胞分化障害を反映する所見が認められた。一方、Bloom 症候群の2例においては、これらの手法により検出できるレベルでの明らかな異常は認められなかった。Bloom 症候群における T 細胞分化障害は著しいクローンサイズの減少となる可能性は少ないことが示された。CDR3 サイズ分布解析を併用することにより、微細な多様性制限を検出できる可能性があり、

今後の検討課題としたい。

E. 結論

TCR 構造解析は T 細胞分化障害の検出に有用であるが、Bloom 症候群においては、明らかな異常は見出されなかった。潜在的な多様性形成障害を検出するためには、より微細な解析法を併用することが必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada T, Nishimura K, Kuroda M, Asai E, Vu QV, Toma T, et al. A case of acute encephalopathy with hemophagocytic lymphohistiocytosis and clonal T-cell expansion. Brain Dev in press.
- 2) Yang X, Wada T, Imadome KI, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. Herpesviridae in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Rothmund-Thomson 症候群類似の表現型を呈した疾患の病態解析

研究分担者 滝田 順子 東京大学医学部附属病院 無菌治療部 講師

研究要旨： 遺伝子修復異常症に分類される Rothmund-Thomson 症候群(RTS)は多形成皮膚萎縮症、低身長、白内障、骨形成異常、骨肉腫の合併を特徴とする早老症であり、予後不良な難治性疾患である。原因の一部として RECQL4 の変異が報告されているが、発症機構は十分解明されておらず有効な治療法も確立されていない。正確な分子診断や有効な治療法の確立のためにも、本症の発症機構の解明は重要と考えられる。そこで、RTS の発症分子機構を解明するために多重がん、精神運動発達遅滞、低身長、骨異常、先天性白内障を合併し、RTS 類似の表現型を呈した症例の網羅的遺伝子解析を施行した。その結果、RECQL4 および他の遺伝子修復異常症関連遺伝子の異常は検出されなかったが、合併した腫瘍のゲノムコピー数の解析では多数の欠失、増幅が検出された。これらの領域には本症例の表現型に関連する標的遺伝子が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

Rothmund-Thomson 症候群(RTS)は多形成皮膚萎縮症、低身長、白内障、骨形成異常、骨肉腫を高率に合併する非常に稀な早老症であり、本邦における発症頻度は不明である。臨床的には外胚葉形成異常、白内障を合併するI型と先天性骨欠損および骨肉腫を高率に合併するII型に分類されるが、両者とも多形皮膚萎縮症、低身長は必発である。常染色体劣性の遺伝形式をとることが知られており、II型の約60%にRECQL4の変異が報告されているが、発症機構は十分解明されておらず標準治療も確立されていない。予後は極めて不良であり、大部分が小児期に発症する骨肉腫もしくは成人以降に発症する種々の固形癌により死亡する。従って、合併するがんの早期発見・予防が本症の予後の改善に有効と考えられるが、そのためには発症分子機構の解明が重要と考えられる。そこで、RTS の発症メカニズムを解明することを目的として、本研究では脳腫瘍、横紋筋肉腫、精神運動発達遅滞、低身長、骨異常、先天性白内障を合併し、RTS 類似の表現型を呈した症例の網羅的遺伝子解析を行う。

B. 研究方法

脳腫瘍、横紋筋肉腫、精神運動発達遅滞、低身長、骨異常、先天性白内障および難治性湿疹を合併した患児の腫瘍検体および末梢血より DNA を抽出し、RECQL4、

p53、CHEK2 遺伝子の変異解析を直接塩基決定法により行った。また RT-PCR 法によりこれらの遺伝子の腫瘍における発現解析を行った。さらに GenChip 250K/500K アレイの Output を CNAG/AsCNAR を用いて分析し、平均解像度 24kb~6kb でゲノム全域にわたる網羅的なゲノムコピー数の解析を行った。この手法により SNP プローブの特性を利用し、従来の解析技術では網羅的な検出が困難であったコピー数の減少を伴わないヘテロ接合性の消失、すなわち uniparental disomy (UPD) の検出を行うことができる。

(倫理面への配慮)

本研究で行った臨床検体を用いた実験は、東京大学の倫理審査委員会で審査され、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2003年3月)」を遵守することを条件に承認された。検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って本研究を実施した。

C. 研究結果

1. 既知の遺伝子修復異常症関連遺伝子の解析

RECQL4、p53、CHEK2 遺伝子のエクソン領域のシーケンスを施行したが、有意な変異は検出されなかった。また脳腫瘍、横紋筋肉腫より RNA を抽出し、発現解析を行ったが、いずれも有意な発現の低下はみられなかった。

2. 腫瘍検体および末梢血(germline)における網羅的ゲノム解析

RTS もしくは類縁疾患の新たな標的分子を同定する目的に、本症例に合併した脳腫瘍、横紋筋肉腫および末梢血(germline)を用いて SNP アレイによる網羅的ゲノム解析を行った。その結果、germline では 10q、15q に copy number variation を検出した。横紋筋肉腫、髄芽腫の網羅的ゲノムコピー数の解析では、いずれも 1q、2 番、3 番、7 番、8 番、10 番、11q、15 番、20 番など複数の異常が検出された。横紋筋肉腫、髄芽腫ともにみられたゲノムコピー数の異常は、1q、3 番、20 番の gain であった。また本症例の横紋筋肉腫にみられたゲノムコピー数の変化は、横紋筋肉腫 47 例とは異なるパターンであった。

D. 考察

これまでに策定した RTS の診断基準に基づき、本症例の臨床症状を検討すると、1) 多形皮膚萎縮症(前駆症状は難治性非典型的湿疹)、2) 低身長、3)骨格異常、4)日光過敏症、5)若年性白内障、6)精神運動発達遅滞は合致し、遺伝子修復異常症の中ではもともと RTS に近いと考えられるが、脳腫瘍、横紋筋肉腫を合併する点が RTS とは異なり、確定診断には至っていない。既知の遺伝子修復異常症関連遺伝子の変異は検出されなかったことから、本症の発症には、新たな標的分子の関与が示唆された。また、SNPアレイを用いた網羅的ゲノム解析より、本症例に合併した横紋筋肉腫は散发性の他の横紋筋肉腫と比較して、非常に多数の広範な領域のゲノムコピー数の異常が検出された。従って、ゲノムプロファイルの観点からも DNA 修復障害と本症の発症分子機構に強い関連性が示唆された。

E. 結論

RTS 類縁疾患のゲノム解析を行ったところ、合併した腫瘍検体で非常に複数のゲノムコピー数の変化が検出され、発症機構に DNA 修復障害が関与している可能性が示唆された。標的分子の同定には、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムおよびエクソーム解析が有用と考えられた。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S: Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene*. 2012 Jan 16. doi: 10.1038/onc.2011.616. [Epub ahead of print].
- 2) Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y: CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*,156: 672-674, 2012
- 3) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol*. Oct 12. 2011 [Epub ahead of print]
- 4) Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y and Ogawa S: Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science*. 102:1645-1650, 2011
- 5) Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y: CBL mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia*. 25: 1356-1358, 2011
- 6) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia*. 25:382-384, 2011
- 7) Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y: Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 102:302-308, 2011
- 8) Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koeffler HP, Ogawa S: A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia*. 25:184-186, 2011
- 9) Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T:

Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev.* 33:353-356, 2011

10) 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 滝田順子, 竹内賢吾, 丹羽明, 陳玉彦, 中崎久美, 野本順子, 朝倉義崇, 赤塚美紀, 林泰秀, 森啓, 五十嵐隆, 黒川峰夫, 千葉滋, 森茂郎, 石川雄一, 岡本康司, 飛内賢正, 中釜斉, 中畑龍俊, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司: B細胞性悪性リンパ腫におけるA20の遺伝子変異による不活性化(解説). *臨床血液* 52:313-319, 2011

11) 滝田順子:【神経芽腫】神経芽腫の分子病態とALK遺伝子の異常(解説/特集) *Pharma Medica*.29:45-49, 2011

12) 滝田順子: リボソームの異常による造血器疾患(解説). *血液内科* 62:256-261, 2011

2. 学会発表

1) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Nomoto J, Hayashi Y, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Ishikawa Y, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S: Genome-Wide Analysis Identified Frequent Inactivation of A20 in B-Cell Type Malignant Lymphomas. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver Colorado, April 30-May 3, 2011

2) Adachi M, Takita J, Nishimura R, Sanada M, Hiwatari M, Oki K, Okubo J, Hayashi Y, Ogawa S, Igarashi T: Exon Targeted Resequencing of Neuroblastomas. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver Colorado, April 30-May 3, 2011

3) Nishimura R, Takita J, Kato M, Yuan C, Sanada M, Kikuchi A, Hayashi Y, Ogawa S, Igarashi T. Genome-Wide Copy Number Analysis in Rhabdomyosarcoma Using SNP-Genotyping Microarray. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver Colorado, April 30-May 3, 2011

4) 益田大幸, 樋渡光輝, 本村あい, 磯嶋豪, 槇田紀子, 滝田順子, 井田孔明, 北中幸子, 五十嵐隆: 臍帯血移植後に甲状腺中毒症を合併した急性骨髄性白血病の1例. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8

月12日~14日

5) 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 大久保淳, 安達正時, 外松学, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: 小児悪性腫瘍におけるIsocitrate dehydrogenase1/2の変異解析. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

6) 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 安達正時, 真田昌, 加藤啓輔, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: 高密度 SNP アレイを用いた胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

7) 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 安達正時, 加藤元博, 真田昌, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: 神経芽腫における部分欠損型ALKの造腫瘍性に関する検討. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

8) 本村あい, 滝田順子, 大木健太郎, 安達正時, 西村力, 大久保淳, 樋渡光輝, 井田孔明, 菊地陽, 五十嵐隆: 治療に難渋した再発 t(8;21)急性骨髄性白血病(AML)の2例. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

9) 柴徳生, 滝智彦, 朴明子, 加藤元博, 滝田順子, 金澤崇, 外松学, 長澤正之, 荒川浩一, 林泰秀: 治療関連白血病と乳児白血病におけるCBL遺伝子変異の解析. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

10) 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 金兼弘和, 大多喜肇, 藤本純一郎, 加藤元博, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: ユーイング肉腫発症におけるALKの役割. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

11) 西村力, 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: 横紋筋肉腫におけるALK遺伝子の関与についての検討. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日~14日

12) 安達正時, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 大木健太郎, 大久保淳, 真田昌, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆: 小児固形腫瘍におけるNOTCHシグナルの発現様式と遺伝子変異の解析. 第114回日本小児科学会学術集

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

会，東京，2011年8月12日～14日

13) 安達正時，滝田順子，西村力，真田昌，樋渡光輝，大木健太郎，大久保淳，林泰秀，五十嵐隆，小川誠司：神経芽腫における全エクソン領域のシーケンサ解析。第114回日本小児科学会学術集会，東京，2011年8月12日～14日

14) 滝田順子，西村力，安達正時，大木健太郎，大久保淳，樋渡光輝，真田昌，林泰秀，小川誠司，五十嵐隆：革新的ゲノム解析技術を用いた難治性小児固形腫瘍における発症分子機構の解明。第114回日本小児科学会学術集会，東京，2011年8月12日～14日

15) 樋渡光輝，滝田順子，真田昌，西村力，大久保淳，井田孔明，外松学，菊地陽，五十嵐隆，林泰秀，小川誠司：乳児白血病における IDH1/2 遺伝子の変異解析。第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3日～5日

16) 大久保淳，大木健太郎，滝田順子，樋渡光輝，西村力，真田昌，五十嵐隆，林泰秀，小川誠司：小児固形腫瘍における IDH 変異の解析。第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3日～5日

17) 西村力，滝田順子，吉田健一，白石友一，川幡亮一郎，永田安伸，大久保淳，真田昌，五十嵐隆，林泰秀，宮野悟，小川誠司：次世代シーケンサによる神経芽腫のエクソーム解析。第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3日～5日

18) 大西伸幸，サンペトラオルデア，杉原英志，滝田順子，西村力，田沼延公，小川誠司，佐谷秀行：神経幹細胞を用いたマウス脳腫瘍モデルの構築。第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3日～5日

19) 柴徳生，滝智彦，朴明子，加藤元博，真田昌，樋渡光輝，滝田順子，金澤崇，長澤正之，大西宏明，荒川浩一，小川誠司，林泰秀：小児白血病245例における CBL 遺伝子の解析。第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3日～5日

20) Motomura A, Oki K, Takita J, Nishimura R, Okubo J, Hiwatari M, Sanada M, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Aberrations of DNMT3A in pediatric myeloid malignancies. 第73回日本血液学会学術集会，名古屋，2011年10月14日～16日

21) Hiwatari M, Ohki K, Takita J, Nishimura R, Sanada M,

Okubo J, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Mutational Analysis for IDH1 and IDH2 in infantile Leukemia. 第73回日本血液学会学術集会，名古屋，2011年10月14日～16日

22) 滝田順子：神経芽腫における ALK pathway の解析とその阻害剤。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～27日

23) 樋渡光輝，大木健太郎，滝田順子，西村力，真田昌，大久保淳，外松学，菊地陽，五十嵐隆，林泰秀，小川誠司：乳児白血病における IDH1 および IDH2 遺伝子の解析。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～27日

24) 樋渡光輝，本村あい，滝田順子，井田孔明，高橋正貴，小高哲郎，杉山正彦，金森豊，岩中督，三上信太郎，椎名秀一郎，高澤豊，磯島豪，北中幸子，五十嵐隆：初発時に肝転移を認めた腎細胞癌 stage4 の一例。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～11月27日

25) 西村力，滝田順子，吉田健一，白石友一，川幡亮一郎，永田安伸，大久保淳，真田昌，林泰秀，五十嵐隆，宮野悟，小川誠司：次世代シーケンサによる神経芽腫のエクソーム解析。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～27日

26) 鈴木完，藤雄木亨真，渡邊栄一郎，魚谷千都絵，寺脇幹，古村真，杉山正彦，岩中督，井田孔明，滝田順子，佐藤かおり，内田広夫：小児悪性固形腫瘍にて片腎摘出を行った患児の残存腎機能についての検討。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～27日

27) 関口昌央，本村あい，塩澤亮輔，樋渡光輝，滝田順子，井田孔明，五十嵐隆：タンデム自家抹消血幹細胞移植後に再発した、長期生存中の MYCN 増幅神経芽腫 Stage 4 の男子例。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～月27日

28) 塩澤裕介，滝田順子，本村あい，塩澤亮輔，樋渡光輝，加藤元博，康勝好，井田孔明，外松学，林泰秀，五十嵐隆：急性リンパ性白血病治療による白血球減少と無増悪生存期間との関連。第53回日本小児血液・がん学会学術集会，前橋，2011年11月25日～27日

29) 熊谷淳之，樋渡光輝，塩澤亮輔，本村あい，滝田順

子, 井田孔明, 五十嵐隆: Down 症候群の年長児に発症した急性白血病の 1 例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011 年 11 月 25 日～27 日

30) 大久保淳, 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 真田昌, 佐藤香織, 五十嵐香織, 林泰秀, 曾我朋義, 小川誠司, 五十嵐隆: 小児固形腫瘍における IDH 1/2 変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011 年 11 月 25 日～27 日

31) 藤野修平, 塩澤亮輔, 本村あい, 樋渡光輝, 滝田順子, 井田孔明, 五十嵐隆: 化学療法中に急性膵炎および巨大膵仮性膿胞を発症した神経芽腫の一例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011 年 11 月 25 日～27 日

32) 塩澤亮輔, 本村あい, 樋渡光輝, 滝田順子, 井田孔明, 五十嵐隆: 当院における全身放射線照射を用いた同種造血幹細胞移植例の後方視的検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011 年 11 月 25 日～27 日

33) 大内啓嗣, 塩澤亮輔, 藤野修平, 本村あい, 滝田順子, 井田孔明, 菊地陽, 五十嵐隆: 治療中、重度の神経障害が出現した T 細胞性急性リンパ性白血病再発の 1 例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011 年 11 月 25 日～27 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し