

② AA と骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MD) の女性例を対象としてクロナリティを検索したところ、それぞれ 27 例中 8 例(29%)、5 例中 4 例(80%)が陽性であった。一方、骨髄増殖性疾患 8 例では全例が陽性であった。クロナリティ陽性 AA 8 例のうち、3 例は、以前の SNP アレイによる検討により、第 6 染色体短腕 (6p) の片親性 2 倍体のために HLA 領域の loss of heterozygosity (LOH)を来している例であった。骨髄不全における全年齢の相対的テロメア長は、顆粒球と T 細胞の両方で、健常対照と比較して有意に短縮していた(顆粒球 $P=0.0069$ 、T 細胞 $P=0.0170$)。しかし、60 歳未満と 60 歳以上に分けて比較すると、60 歳未満の骨髄不全患者では有意なテロメア長短縮がみられるのに対し、60 歳以上の例ではこのような短縮は確認されなかった。健常者の各年齢層におけるテロメア長の分布より求めた正常参考範囲 (平均値 \pm 2SD) よりもテロメア長が短い例は計 8 例認められた。このうち 2 例はテロメア長短縮の陽性コントロールである不全型先天性角化症であり、その他の 6 例は MDS 2 例、AA 4 例であった。再不貧 4 例のうち 3 例はいずれも免疫抑制療法無効の輸血依存例であり、残りの 1 例は AA と診断されてはいたが、実際には第 20 染色体のトリソミーを持つ MDS との境界例であった。一方、クロナリティ陽性例のテロメア長はすべて正常範囲内に分布していた。

③TPO 値は健常者では 54.5 ± 21.1 pg/mL であり、AA 患者で 1254.6 ± 551.1 pg/mL と高く、ITP 患者 (63.5 ± 8.7 pg/mL) と RAEB 患者 (44.7 ± 85.2 pg/mL) では低値であった。ROC 解析の結果から、良性骨髄不全と相関する TPO 320pg/mL 以上を TPO 高値 (TPO^{high})、非良性骨髄不全と相関する TPO 320pg/mL 未満を TPO 低値 (TPO^{low}) と定義とした。白血病に移行するリスクの低い MDS 亜群における TPO^{high} 患者の割合は refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) で 40.5%、refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) で 32.5%、MDS-unclassified (MDS-U) で 77.3%であった。PNH 型血球陽性患者

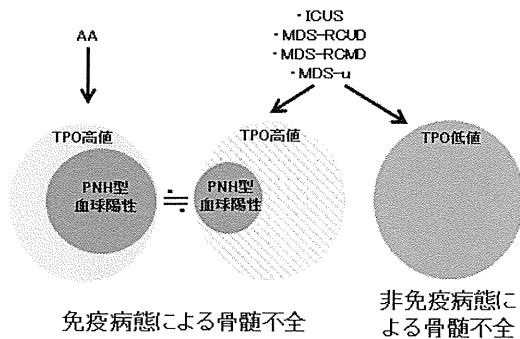
の占める割合は TPO^{high} 群 (45.8%) が TPO^{low} 群 (0%) より有意に高かった ($P = 0.003$)。8 人の低リスク MDS 患者を対象として HUMARA によりクローン性造血の有無を評価したところ、TPO^{low} の 4 人でクローン性造血が確認されたが、TPO^{high} の 4 人ではいずれも陰性であった。また、MDS の予後予測システムである International Prognostic Scoring System スコアが 1 以下の予後良好患者が占める割合は TPO^{high} 患者群 (100.0%) が TPO^{low} 群 (65.5%) より有意に高かった ($P < 0.001$)。TPO^{high} 患者のうち 45 人が、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) + シクロスポリン (CsA) もしくは CsA 単剤による免疫抑制療法を受けた。各々に対する反応率は TPO^{high} 群で 81.2%、85.3%であったのに対して、CsA 単剤療法を受けた TPO^{low} 群 7 人中改善したのは 1 人のみであった ($P=0.002$)。MDS 亜群全体における 5 年生存率は RCUD 53.6%、RCMD 50.8%、MDS-U 53.1%、RAEB 37.4%、低リスク MDS 亜群の 5 年無増悪生存期間は RCUD 60.9%、RCMD 60.6%、MDS-U 71.4%であった。各亜群における無病生存期間を TPO^{high} 群と TPO^{low} 群間で比較したところ RCUD で 94.1% vs 60.6% ($P=0.03$)、RCMD で 100.0% vs 44.4% ($P=0.006$)であり、TPO^{high} 群で無病生存期間が有意に長かった。多変量解析では、TPO^{low} と、男性であることが 5 年生存率を低下させる有意な因子であった。

D. 考察

初年度の検討により、PNH 型血球陽性骨髄不全には、血小板減少が先行する、骨髄巨核球が減少しているなどの臨床的な特徴があることが明らかになった。2 年目の研究では、クローン性造血があつたとしても、それはテロメア長の短縮には必ずしも結びつかないことを明らかにした。したがって、クローン性造血を持つこと自身は、骨髄不全の予後不良を示すものではないことが示唆された。3 年目の研究では、TPO 高値が予後不良骨髄不全のマーカーとなることを明らかにした。すなわち、AA や MDS

などの骨髄不全のうち、血小板減少を伴うものの病態は、図のように単純化することができると考えられる。

血漿TPO値による骨髄不全の病態分類



E. 結論

骨髄不全のうち、先天性の骨髄不全を含めた非免疫病態による骨髄不全は、臨床所見、白血球のテロメア長測定、血漿 TPO 値測定などにより、免疫病態による良性の骨髄不全 (AA) と鑑別することが可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Qi Z, Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Sugimori N, Yamazaki H, Okawa K, Nakao S. Autoantibodies specific to hnRNP K: a new diagnostic marker for immune pathophysiology in aplastic anemia. *Ann Hematol*, 89:1255-1263, 2010
- 2) Katagiri T, Qi Z, Ohtake S, Nakao S. GPI-anchored protein-deficient T cells in patients with aplastic anemia and low-risk myelodysplastic syndrome: implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure. *Eur J Haematol*, 2010
- 3) Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K, Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, Nakao S.

Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood* 2011;118:6601-9.

- 4) Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, Ishiyama K, Sasaki Y, Seiki Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Ogawa S, Nakao S. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica*. 2012;97:1845-9.
 - 5) Katagiri T, Kawamoto H, Nakakuki T, Ishiyama K, Okada-Hatakeyama M, Ohtake S, Seiki Y, Hosokawa K, Nakao S. Individual hematopoietic stem cells in human bone marrow of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome stably give rise to limited cell lineages. *Stem cells*. 2013; in press.
 - 6) Seiki Y, Sasaki Y, Hosokawa K, Saito C, Sugimori N, Yamazaki H, Takami A, Nakao S. Increased plasma thrombopoietin levels in patients with myelodysplastic syndrome: a reliable marker for a benign subset of bone marrow failure. *Haematologica*. 2013; in press.
- ### 2. 学会発表
- 1) Diagnosis of PNH-type cells positivity in bone marrow failure patients using a PNH-scoring system. Sugimori, N, Yamazaki H, Kiyu Y, Katagiri T, Sugimori C, Nakao S. 第 72 回日本血液学会学術総会、2010 年 9 月 25 日 横浜
 - 2) Frequent Loss of HLA Alleles from Hematopoietic Stem Cells in Patients with Hepatitis-Associated Aplastic Anemia. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Ohtake S, Ogawa S, Nakao S. 53rd Annual Meeting of American

Society of Hematology. San Diego,
December 10th, 2011

- 3) Clinical significance of plasma thrombopoietin levels in the management of bone marrow failure. Saito C, Hosokawa K, Maruyama H, Seiki Y, Katagiri T, Yamazaki H, Nakao S. 第 74 回日本血液学会学術総会
2012 年 10 月 19 日 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）

－ 総合研究報告書 －

分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究項目：治療ガイドラインの検討及び立案

研究分担者 谷ヶ崎 博（日本大学医学部小児科 助教）

研究要旨： 先天性角化不全症に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植の成績は骨髄非破壊的前処置の導入により、有望な成績が得られている。本疾患では成人期に肺線維症や肝線維症を合併することが知られている。このため、移植後の長期的な観察が不可欠であり、症例の蓄積と長期的研究の体制整備を進める必要がある。

A. 研究目的

先天性角化不全症の治療ガイドラインの立案を行う。

B. 研究方法

先天性角化不全症に対する移植法を比較検討し、最適な移植時期、移植ドナーソース及び移植レジメンを決定する。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録を用いての後方視的研究であり、患者に新たな侵襲を加えたり、負担を強いるものではない。また、個人情報の保護のため、連結可能匿名化を行った後に予後情報を得よう配慮した。

C. 研究結果

汎血球減少を示す先天性角化不全症に対して骨髄破壊的移植法を行った症例では、わが国だけでなく海外においても移植後合併症が高率にみられている。近年、遺伝性骨髄不全症候群では骨髄非破壊的移植法が試みられるようになり、本疾患においても有望な成績が報告されている。名古屋大学においても3例の先天性角化不全症患者に骨髄非破壊的移植法を用いて代替ドナーから造血幹細胞移植を行い、短期的には良好な移植成績が得られているが、長期的な予後については未だ不明である。

D. 考察

先天性角化不全症患者は肺や肝臓の合併症頻度が高いことを考慮すると、高用量の全身放射線照射やブズルファンなどの前処置薬の使用は回避することが望ましい。本前処置を受けた場合の長期的な安全性と有効性の評価が不可欠であり、今後長期間の経過観察体制を整備することが必要である。

E. 結論

本疾患に特徴的な晩期合併症を回避するためには、最適な骨髄非破壊的前処置の確立が必要である。さらに長期フォローの体制整備も併せて必要である。

F. 研究発表

論文発表

Nishio N, Takahashi Y, Ohashi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kojima S. Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Pediatr Transplant.* 2011; 15(2): 161-166.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）

－ 総合研究報告書 －

分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究項目：表現型（造血不全と免疫不全）に基づいた診断法に関する研究

研究分担者 大賀 正一（九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学 教授）

研究協力者 石村 匡崇（九州大学大学院医学研究院成長発達医学 助教）

研究協力者 土居 岳彦（現 国立病院機構福岡東医療センター、九州大学病院小児科）

研究要旨： 先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita: DKC）の原因遺伝子が複数同定され、Hoyeraal-Hreidarsson症候群（HHS）を含めて疾患概念が広がった。多様な臨床像を呈する予後不良な本症を早期に診断して、適切な造血細胞移植を行うことが根治に繋がる。造血不全と免疫不全の合併例などを対象にテロメア長によるスクリーニングと遺伝子解析を行い、既知原因遺伝子変異のない場合にエクソーム解析を行った。HHS疑いの小頭症と造血・免疫不全の2例に造血細胞移植を施行したが、原因遺伝子の同定には至っていない。一方、鑑別疾患として皮膚硬化とテロメア異常を呈する小児早老症（Hutchinson-Gilford Progeria症候群）の患児では末梢血単核球のテロメア長が短縮しないことを確認し、末梢血を用いたflow-FISHによるテロメア病スクリーニングの問題点を示すことができた。

A. 研究目的

DKC は皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、粘膜白斑、血球減少を伴う遺伝性造血不全症で悪性疾患の合併頻度も高い。HHS はこの極型とされ、免疫不全と造血不全が乳児期から進行する致死性疾患である。現在、DKC/HHS の造血・免疫不全に対する根治療法は同種造血細胞移植以外にないが、合併症が多く移植法も確立していない。DKC/HHS は、テロメラーゼ複合体構成遺伝子群の異常によるテロメア病として疾患概念が広がったが、早期確定診断は難しい。本分担研究では、臨床病型から適切なスクリーニング法を確立するため自験例を解析した。

B. 研究方法

DKC/HHS を疑う患者4名の免疫不全と造血不全に関する機能解析、末梢血単核球を用いたテロメア長の測定（flow-FISH 法 名古屋大小児科教授 小島勢二班長）、および遺伝子解析（direct sequencing）

から、早期鑑別法について検討した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の審査をうけ同意書を取得し、遺伝子解析結果を含めた個人情報の守秘を厳守して本研究を進めた。

C. 研究結果

症例1：小頭症の2歳男児。進行する汎血球減少と易感染性から紹介され、ニューモシスチス肺炎を起こしていた。貧血、舌の潰瘍と白斑、小脳低形成および発達遅滞が確認されたが、皮膚症状はなかった。低 γ グロブリン血症、B細胞とNK細胞不全を認めた。末梢血単核球のflow-FISHで相対テロメア長が6.5と短いことからHHSと診断した（図1）。非血縁臍帯血移植を行い、難治性感染などの移植後合併症が多く治療に難渋した。HHSの原因遺伝子として報告された*DKC1*, *TERT*, *TINF2*に変異なく、常染色体優性・劣性DKCで報告された*TERC*,

NOP10, *NHP2* および *TCAB1* にも変異は同定されなかった。現在、両親と本人のエクソーム解析を施行中であるが原因遺伝子は確定に至っていない。

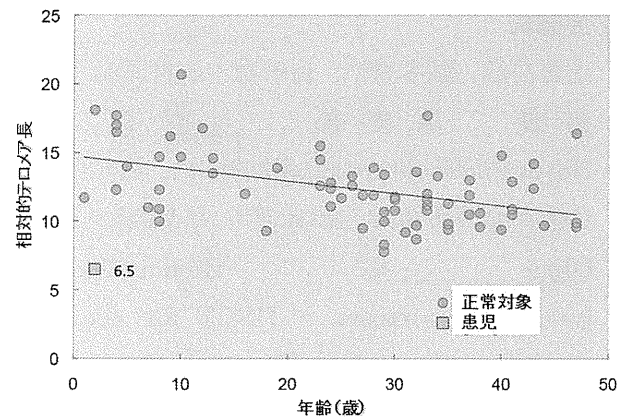


図 1. 症例 1 の末梢血単核球テロメア長

坂口先生、小島教授 (名大小児科) による flow-FISH 法

症例 2: 鳥様顔貌と小頭症の 8 か月男児。汎血球減少と複合型免疫不全症のため、骨髄非破壊的前処置後に非血縁臍帯血移植を行った。原因不明だが生着後に造血・骨髄不全はいずれも寛解した。

症例 3: 皮膚異形成と角化を呈する貧血の 50 歳女性。血縁者に再生不良性貧血と大腸がんがあり、Zinsser-Cole-Engman 症候群を疑った。舌白斑、爪脱落・形成異常を認めた。*TERC*, *TERT* 変異はなく、flow-FISH で相対テロメア長は 13.4 と正常であった。血縁者の再生不良性貧血は、良好な移植経過から特発性によると考えられた。以上より、患者のテロメア病は否定的と考えた。

症例 4: 脳梗塞を呈した早老症の 9 歳男児。新生児期に異常なく、2 か月頃から皮膚硬化が徐々に出現した。その後、特徴的顔貌から小児の早老症である Hutchinson-Gilford Progeria 症候群 (HGPS) を疑われた。血液学的には血小板増多があり、造血不全と免疫不全は否定された。単核球由来の DNA を用いて *Lamin* 遺伝子の exon11 に G608G (GGT>GGC) ヘテロ変異を同定した (図 2)。一方、この変異を有する患児由来の末梢血単核球のテロメア長は、健常な両親および祖母と同様に年齢相場で異常を認めなかった (図 3)。

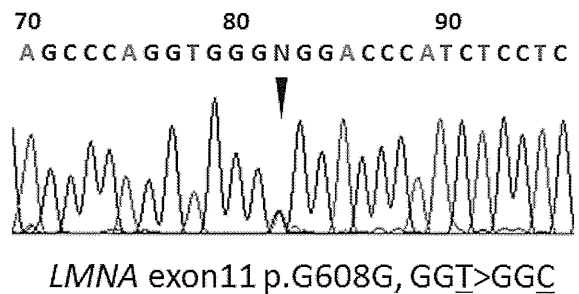


図 2. 症例 4 の Lamin A 遺伝子解析 檜崎、牧村 (九大児)

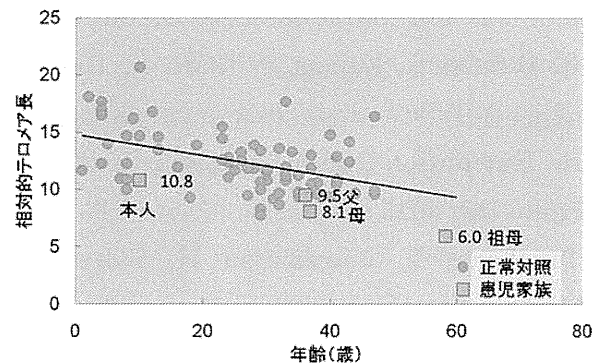


図 3. 症例 4 の末梢血単核球テロメア長

土居崎先生、小島教授 (名大小児科) による flow-FISH 法

D. 考察

DKC (Zinsser-Cole-Engman 症候群) /HHS はテロメラーゼ複合体構成遺伝子異常によるテロメア病である。この稀少で多様な表現型をとる致死性疾患を早期に診断することは難しい。今回、小頭症、皮膚異常、および造血不全かつ免疫不全に焦点を当て flow-FISH によるスクリーニングの有用性を検討した。本法は遺伝子解析の労力を軽減させ、乳児期早期の診断にも有用であった。また、新規原因遺伝子の探索にも必須で有用な情報を提供すると考えられた。一方、乳児期早期から皮膚硬化を発症するテロメア病である HGPS においては、この方法でテロメア長短縮が確認できず、皮膚線維芽細胞による確認を必要とした。HGPS は突然発症する単一変異の Lamin 病として、海外では farnesyl transferase inhibitor を用いた治験もはじまっている。皮膚硬化の乳児に、この変異確認と flow-FISH を組み合わせれば、HGPS 早期診断法として有用かも知れない。

E. 結論

テロメア長を測定する方法と用いる検体により、スクリーニングや診断に応用できる疾患が異なる。表現型を詳細に検討しながら、診断法の適応と限界を考慮する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Narazaki R, Makimura M, Sanefuji M, Fukamachi S, Akiyoshi H, So H, Yamamura K, Doizaki S, Kojima S, Ihara K, Hara T, Ohga S: Bilateral stenosis of carotid siphon in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Brain Dev* 2013 (in press)
- 2) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S: Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2013 (in press)
- 3) Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S: Relapse of aplastic anemia in children after immune-suppressive therapy. *Haematologica* 96(6):814-9, 2011
- 4) Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T: Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Development Pathol* 15(2):151-155, 2012
- 5) Ishimura M, Ohga S, Ichiyama M, Kusuhara K, Takada H, Hara T, Takahashi M, Okamoto H: Hepatitis-associated aplastic anemia during a primary infection of

genotype 1a torque teno virus. *Eur J Pediatr* 169(7): 899-902, 2010

2. 学会発表

- 1) 土居岳彦、瀧本智仁、白石暁、石村匡崇、高田英俊、原寿郎、大賀正一：Hoyeraal-Hreidarsson症候群の1. 第5回日本免疫不全症研究会 2012年1月21日 東京
- 2) Ohga S：Hemophagocytic lymphohistiocytosis. ~ HSCT for pediatric malignant diseases ~ The 15th Congress of the Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation. Oct. 29~31, 2010 Phuket, Thailand
- 3) 菅野仁、山本俊至、大賀正一、立石浩、濱田貴子、檜澤大樹、小倉浩美、藤井寿一：Diamond Blackfan 貧血に関する新規の病因候補遺伝子同定. 第72回日本血液学会 2010年9月24-26日 横浜
- 4) 石村匡崇、大賀正一、宇都宮里奈、牧村美佳、土居岳彦、井原健二、原寿郎：ステロイドパルス療法が奏功した Graves 病合併再生不良性貧血の一例. 第52回日本小児血液学会 2010年12月17-19日 大阪
- 5) 大賀正一、小原明、小島勢二、菅野仁、伊藤悦朗：DBA 診療のガイドライン～現況と国際協力の可能性～平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究事業小島班「DKC の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究」伊藤班「DBA の効果的診断法の確立に関する研究」合同班会議 2010年9月4日 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）

－ 総合研究報告書 －

分担研究報告書

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究項目：造血幹細胞移植プロトコールの立案

研究分担者 矢部 普正（東海大学医学部再生医療科学 准教授）

研究要旨： 重症再生不良性貧血を伴った先天性角化不全症に対する移植前処置として、肺遮蔽併用の放射線胸腹部照射 3Gy、フルダラビン 25 mg/m²/日×4、シクロフォスファミド 750 mg/m²/日×4、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン 1.25 mg/kg/日×4で行い、非血縁ドナーからの同種骨髄移植を4例に施行した。全例が生着を得て生存中であり、10年以上の長期生存例でも肺線維症を認めず、本前処置は有用であると結論された。

A. 研究目的

先天性角化不全症（DKC）に対する同種造血細胞移植においては、粘膜の脆弱性から感染症や移植片対宿主病（GVHD）の重症化を招き、また肺線維症などの合併で長期生存が困難とされている。本研究では DKC が遺伝性疾患であることから、非血縁ドナーからの移植成績の向上と長期の生活の質（QOL）の改善を目指した移植方法の確立を目的とする。

B. 研究方法

大量シクロフォスファミド（CY）を用いた移植前処置は肺線維症を起こす可能性が示唆されており、放射線も線維化の危険因子になることから、この両者を減量した前処置を開発した。すなわち、肺を遮蔽した放射線胸腹部照射（TAI）3Gy、フルダラビン（Flu）25 mg/m²を4日間、CY 750 mg/m²を4日間、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン（ATG）1.25 mg/kgを4日間で行い、GVHD 予防は短期メソトレキセート（MTX; 15 mg/m², +1 day, 10 mg/m², +3, +6, +11 day）とタクロリムス（FK506; 0.03 mg/kg/day 持続点滴）の併用で行った。

（倫理面への配慮）

移植についてのインフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行い、文書での同意を得た。

C. 研究結果

対象は、9歳女児、6歳男児、5歳女児、5歳男児の4例で、皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、舌の白板などの古典的臨床症状とテロメアの短縮により診断したが、既知のDKCの遺伝子変異は認めなかった。3例は東海大学附属病院で移植し、1例は診断された地元の移植専門病院での移植を試みることにし、前処置、GVHD 予防などの情報提供を行って移植をサポートした。また移植経過中に予期せぬ合併症が起こった場合には、サイトビジットを含めたサポートを行うこととした。ドナーはいずれも骨髄バンクを介した非血縁者で、HLAは6/6一致が2例、HLA-DRB1 不一致、HLA-DR 血清型不一致がそれぞれ1例であった。前処置毒性は軽度で速やかな生着が得られ、急性GVHD、慢性GVHDとも軽度であった。全例で造血機能は正常化し、移植後10ヶ月から11年を経過して生存中である。造血能以外では舌の白板は消失するが、爪の萎縮は進行し、毛髪は色が薄く減少した。移植後11年を経過した例ではアルコール接種で血管内皮障害が増悪し、蛋白尿、

浮腫を認めた。

D. 考察

TAI/Flu/CY/ATG による移植前処置はすでに論文報告された 2 例を加えると、合計 6 例の代替ドナー移植が行われ、全例で生着を得て生存中である。短期の前処置関連毒性はいずれも軽度であり、長期生存例でも 11 年を経て肺線維症の合併を認めていない。また、諸事情で転院できなかった 1 例は、地元の移植専門病院への移植前処置を始めとする情報提供で無事移植が成功しており、本移植前処置を中心とした移植プロトコールの feasibility が示されたと言える。

長期生存例の 1 例においては、成人後に飲酒が始まり、それが原因と思われる血管内皮障害の増悪で蛋白尿、浮腫、高血圧、肺水腫などの症状を認め、ステロイドと利尿剤で改善した。DKC の移植後 QOL の維持には、生活指導を含めた長期管理が必要であると思われた。

E. 結論

DKC に対する代替ドナーからの造血細胞移植において、肺遮蔽併用の放射線胸腹部照射 (TAI) 3Gy、フルダラビン (Flu) 25 mg/m²/日×4、CY 750 mg/m²/日×4、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 1.25 mg/kg/日×4 による移植前処置は有用であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, Kato R, Wake A, Hidaka M, Ito T, Inoue M, Nagatoshi Y, Takami A, Uike N, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Fukuda T. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int J Hematol.* 2012 Dec;96(6):773-80. doi: 10.1007/s12185-012-1209-4. Epub 2012 Nov 7.
- 2) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, Tanaka T, Otomo T, Ohashi T, Ishige-Wada M, Yabe H, Ohura T, Suzuki N, Kato K, Adachi S, Kobayashi R, Mugishima H, Kato S. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep 7. pii: S1096-7192(12)00342-3. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004. [Epub ahead of print]
- 3) Kobayashi R, Fujita N, Mitsui T, Iwasaki F, Suzumiya J, Kuroda H, Nishimura R, Sasahara Y, Takeshita Y, Kato K, Okumura H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Kato K, Suzuki R. Stem cell transplantation for paediatric patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in Japan. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):88-93. doi: 10.1111/bjh.12001. Epub 2012 Aug 9.
- 4) Yabe M, Masukawa A, Kato S, Yabe H, Nakamura N, Matsushita H. Systemic mastocytosis associated with t(8;21) acute myeloid leukemia in a child: Detection of the D816A mutation of KIT. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Dec 15;59(7):1313-6. doi: 10.1002/pbc.24250. Epub 2012 Jul 27.
- 5) Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Chen F, Kohno M, Yabe M, Yabe H, Date H. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to immunosuppressant after living-donor lobar lung transplantation: report of a case. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Apr 28. [Epub ahead of print]
- 6) Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori SI, Sakamaki H, Yabe H, Miyamoto T, Kanamori H, Ueda Y, Kawa K,

- Kato K, Suzuki R, Atsuta Y, Tamaki T, Kanda Y. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Mar 16. [Epub ahead of print]
- 7) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, Yabe H. Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant.* 2012 Jun;16(4):340-345. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01669.x. Epub 2012 Mar 8.
- 8) Hyodo H, Ishiguro H, Tomita Y, Takakura H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Yabe H, Yabe M, Kojima SI, Shiraishi K, Minemura T, Kato S. Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
- 9) Koike T, Yanagimachi N, Ishiguro H, Yabe H, Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S. High Incidence of Radiation-Induced Cavernous Hemangioma in Long-Term Survivors Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Radiation Therapy during Childhood or Adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Dec 23. [Epub ahead of print]
- 10) Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Köhl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2011 May 9. [Epub ahead of print]
- 11) Maekawa K, Yoshimitsu M, Fujiwara H, Matsushita K, Kawada H, Hamada H, Suzuki S, Uozumi K, Ohtsuka M, Hanada S, Yabe M, Yabe H and Arima N. Successful allo-HSCT with a minimal myeloablative conditioning regimen in an adult patient with Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2011; doi: 10.1038/bmt.201
- 12) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; for The Japan Marrow Donor Program. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2011; 118(11): 3186-3190.
- 13) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Suganuma E, Sugiyama N, Kato S, Yabe H. Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(8): 1148-1150.
- 14) Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic

- Anemia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96(6): 814-819.
- 15) Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2011; 96(5): 771-774.
- 16) Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, Nakagawa A, Morimoto T, Yabe M, Yabe H, Kobayashi K. Precursor-T lymphoblastic lymphoma after unrelated bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(1): 22-24.
- 17) Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Arakawa S, Kato S and Yabe H. Therapy-related myelodysplastic syndrome of recipient origin in a juvenile myelomonocytic leukemia patient 17 years after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(7): 1023-1025.
- 18) Tomita Y, Ishiguro H, Yasuda Y, Hyodo H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kojima S, Minemura T, Kato S. High incidence of fatty liver and insulin resistance in long-term adult survivors of childhood SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(3): 416-425.
- 19) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Tabuchi K, Kigasawa H, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Hamamoto K, Kudo K, Yabe H, Horibe K, Tsuchiya S, Tsukimoto I. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 2011; 152(1): 89-98.
- 20) Nabhan SK, Bitencourt M, Duval M, Abecasis M, Dufour C, Boudjedir K, Rocha V, Socie' G, Passweg J, Goi K, Sanders J, Snowden J, Yabe H, Pasquini R, Gluckman E. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematologica* 2010; 95(10): 1783-1787.
- 21) Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood* 2010; 115(13): 2723-2724.
- 22) Yabe H, Koike T, Shimizu T, Ishiguro H, Morimoto T, Hyodo H, Akiba T, Kato S and Yabe M. Natural pregnancy and delivery after unrelated bone marrow transplantation using fludarabine-based regimen in a Fanconi anemia patient. *Int J Hematol* 2010; 91(2): 350-351.
- 23) 渡辺修大、足立壮一、堀部敬三、永利義久、加藤剛二、田渕 健、吉見礼美、加藤俊一、矢部普正、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)SCT 委員会 小児急性骨髄性白血病第一寛解期での HLA 一致同胞間骨髄移植における GVHD 予防 (MTX 単独 vs. CyA 群) の比較 *日本小児血液学会雑誌* 2010;24(1) : 32-36.
- 24) 加藤陽子、羽田紘子、龍 彩香、田嶋朝子、矢野一郎、玉置尚司、伊藤文之、秋山政晴、星 順隆、金子隆、清水崇史、矢部みはる、矢部普正 軽症で 7 年間経過観察後最重症に進行し HLA 1 座不一致血縁ドナーより骨髄移植を施行した後天性特発性再生不良性貧血の 1 例 *日本小児血液学会雑誌* 2010;24(53): 53-58.

2. 学会発表

国際学会

- 1) H. Yabe, M Nagasawa, H Yagasaki, K Horibe, D Tomizawa, A Kikuta, Y Cho, H Goto, M Yabe. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 23th Annual Meeting of the International BFM Study Group. April 2012, Santiago Chile.
- 2) H. Yabe, M Nagasawa, H Yagasaki, K Horibe, D Tomizawa, A Kikuta, Y Cho, H Goto, M Yabe. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human soluble thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. April 2012, Geneva, Switzerland.
- 3) Yabe H, Koike T, Ootsubo K, Morimoto T, Shimizu T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Endocrine function in Japanese Fanconi anemia patients. 23rd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2011, Barcelona, Spain.
- 4) Yabe H on behalf of the Stem Cell Transplantation Committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG), Tokyo, Japan. Intensified conditioning with total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide for children with acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation 2011, Paris, France.
- 5) Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for Fanconi anemia. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2010, Minneapolis, USA
- 6) Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Kato S and Yabe M. Long-term follow-up after unrelated bone marrow transplantation in a patient with dyskeratosis congenita. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. October, 2010, Minneapolis, USA
- 7) Yabe H, Ohara A, Bessyo F, Nakahata T, Kobayashi R, Tsuchida M, Ohga S, Kosaka Y, Mugishima H, Ito E, Morimoto A, Kojima S, on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Comparison of three preparative regimens in alternative donor transplant for aplastic anemia in Japan. 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation 2010, Vienna, Austria.

国内学会

【シンポジウム・ワークショップ】

- 1) 矢部 普正 造血細胞移植におけるチーム医療
第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会
2012 年 12 月
- 2) Yabe H. Stem cell transplantation for bone marrow failure syndrome in children. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology. 2012 年 12 月

- 3) 矢部普正、笹原洋二、佐藤 貴、今井千速、石田宏之、大杉夕子、小池和俊、井上彰子、今井正、石井栄三郎、小島勢二、小児再生不良性貧血治療研究会 再生不良性貧血に対する骨髄移植後にドナータイプの造血不全を呈した 18 例 第 33 回日本造血細胞移植学会総会 2011 年
- 4) 矢部普正、小原 明、大賀正一、小林良二、土田昌宏、中畑龍俊、別所文雄、麦島秀雄、小島勢二 小児再生不良性貧血に対する代替ドナー移植前処置の検討；Thymoglobuline の投与量を中心に 第 32 回日本造血細胞移植学会総会 2010 年
- 5) 矢部普正、渡辺修大、足立壮一、石田宏之、磯山恵一、太田秀明、岡村隆行、古賀友紀、鈴木信寛、長澤正之、堀越泰雄、望月一弘、JPLSG-SCT 委員会 初回寛解期・慢性期の造血器腫瘍に対する小児造血細胞移植の GVHD 予防法別成績 第 32 回日本造血細胞移植学会総会 2010 年
- 5) fludarabine and melphalan in reduced-intensity CBT. 第 73 回日本血液学会総会 2011 年 10 月 14 日～16 日 名古屋
- 5) Yabe H, Yabe M, Kato S, Koike T, Takakura H, Hyodo H, Tomita Y, Ishiguro H, Shimizu T, Morimoto T and Akiba T. Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Hematology. 2010 年 9 月 24 日～26 日 横浜
- 6) 矢部普正、矢部みはる、加藤俊一、小池隆志、高倉広充、清水崇史、森本 克 妊孕能の維持をめざす移植前処置の検討 第 53 回神奈川小児腫瘍研究会 2010 年 9 月 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

【一般発表】

- 1) 矢部普正、矢部みはる、森本 克、清水崇史、小池隆志、大坪慶輔、福村明子、加藤俊一 造血細胞移植後のリアルタイム PCR とウイルス特異的細胞性免疫の再構築 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 京都
- 2) 矢部普正、高橋義行、稲垣二郎、加藤剛二、気賀沢寿人、河敬世、森島泰雄、鈴木律朗 フルダラビンは再生不良性貧血の非血縁者骨髄移植成績を改善しうるか？ 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 24 日～25 日 大阪
- 3) 矢部普正、井上雅美、康勝好、河敬世、加藤剛二、坂巻壽、熱田由子 Diamond-Blackfan 貧血に対する同種造血細胞移植 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012 年 2 月 24 日～25 日 大阪
- 4) Yabe H, Adachi S, Oota H, Honda Y, Shiomi M, Fujita N, Niizuma H, Kato K. Engraftment depends on the schedule of

先天性角化不全症の効果的診断方法の確立と治療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究項目：先天性角化不全症における免疫異常に関する研究

研究分担者 金兼 弘和（富山大学附属病院小児科 講師）

研究要旨：先天性角化不全症（dyskeratosis congenital; DKC）は先天性骨髄不全症のひとつであり、爪の異形成、白斑症、皮膚の脱色素を3主徴とし、高発がん性を有する。DKCの原因遺伝子として*DKC1*の他に*TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TIN2*, *C1orf57*, *TCAB1*がこれまで同定されている。Hoyeraal-Hreidarsson症候群（HHS）は再生不良性貧血、免疫不全症、小頭症、小脳低形成などを特徴とするX連鎖免疫不全症であるが、その原因遺伝子は*DKC1*と報告されている。*DKC1*変異以外にも*TERC*, *TERT*, *TIN2*変異によるHHSも報告され、臨床的にDKCとHHSがオーバーラップしたと考えられる症例も存在する。自験例でもDKCとHHSがオーバーラップする症例を経験したが、明らかな免疫異常は存在しなかったが、DKCでも何らかの免疫異常が存在する可能性が示唆される。

A. 研究目的

先天性角化不全症（dyskeratosis congenital; DKC）は先天性骨髄不全症のひとつであり、爪の異形成、白斑症、皮膚の脱色素を3主徴とし、高発がん性を有する。DKCの原因として約30%が*DKC1*変異によるX連鎖DKCであるが、常染色体劣性DKCの原因遺伝子として*TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TIN2*, *C1orf57*, *TCAB1*がこれまで同定されている。Hoyeraal-Hreidarsson症候群（HHS）は再生不良性貧血、免疫不全症、小頭症、小脳低形成などを特徴とするX連鎖免疫不全症であるが、その原因遺伝子は*DKC1*と報告されている。臨床的にDKCとHHSがオーバーラップしたと考えられる症例も存在し、*DKC1*変異以外にも*TERC*, *TERT*, *TIN2*変異によるHHSも報告されている。DKCにおいて何らかの免疫異常が存在するのではないかと考え、本研究を行った。

B. 研究方法

爪の異形成、白斑症、皮膚の脱色素などの臨床症状からDKCが疑われた患者を対象に、患者家族か

ら文書による同意を得たのちに、静脈血を採取し、当教室でDNAを抽出した。*DKC1*の各エキソン近傍をPCR法にて増幅し、ダイレクトシーケンスを行い、塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト検体を用いて解析を行うものであり、検体量および採取時の苦痛には十分な配慮を行った。遺伝子解析については各種指針を遵守して、患者個人情報保護について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

臨床的にDKCと考えられた5例のうち4例で*DKC1*変異が認められた（表1）。症例5では免疫不全症は認められなかったが、精神発達遅滞と低身長が認められ、HHSとオーバーラップする症例と考えられた。

Case no.	1	2	3	4	5
Age at diagnosis	8	6	9	9	7
Age at test	11	12	10	16	7
Family history	None	None	None	None	None
Onset of symptoms					
Skin pigmentation	8	6	9	9	None
Nail dystrophy	5	6	1	9	2
Mucosal leucoplakia	7	6	1	9	2
Leucocytopenia	10	2	1	8	None
Thrombocytopenia	8	2	1	8	7
Anemia	None	4	1	8	6
Other symptoms	Liver dysfunction		Epiphora, Esophageal stricture, MDS-RA, Urethral stricture	Epiphora, Alopecia	Mental retardation, Short stature
DKC1 mutation	Q31K	None	T357A	A353V	A353V

Kanegane H, et al. Br J Haematol 2005; 129: 432-4.から引用。

D. 考察

自験例でも示されたように DKC と HHS は連続していると考えられ、DKC においても何らかの免疫異常が存在している可能性はある。最近、フィラデルフィア小児病院から 7 例の DKC における免疫学的特徴についての論文 (Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 313) が報告された。その研究によれば DKC では一部の症例で骨髄不全症を発症する前にリンパ球減少、B 細胞数低下、低ガンマグロブリン血症、T 細胞機能低下などの免疫学的異常がすでに認められるとのことである。

E. 結論

DKC と HHS はオーバーラップしていることから一部の DKC では骨髄不全が発症する以前から免疫学的異常が存在することが報告されている。自験例では明らかな免疫異常は存在しなかったが、今後は経時的に免疫学的検査を詳細に解析することによって DKC における免疫異常を明らかにしていく必要があると思われる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Ⅲ. 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
小島勢二、嶋田明、高橋義行、西尾信博	先天性角化不全症 診療の参照ガイド (平成22年度版)	小澤敬也 (研究代表者)	特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド 平成22年度改訂版	特発性造血障害疾患に関する調査研究班	栃木	2011	225-236

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y.	Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia.	Blood	118	3186-90	2011
Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Haematologica	96	814-9	2011
Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S.	Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	Haematologica	96	771-4	2011
Kojima S, Nakao S, Young N, Bacigalupo A, Gerard G, Hirano N, Maciejewski J, Deeg J, Marsh J, Zhang FK, Lee JW, Ozawa K.	The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia.	Int J Hematol.	93	832-7	2011
Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T.	Novel ATP-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma.	Br J Dermatol	166	218-21	2012
Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H.	Malignant skin tumours in inherited ichthyosis patients.	Br J Dermatol	165	263-8	2011
Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y, Kato M, Sanada M, Morishima Y, Hosokawa K, Sasaki Y, Ohtake S, Ogawa S, Nakao S.	Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia	Blood	118	6601-9	2011
Nishio N, Takahashi Y, Ohashi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kojima S.	Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita.	Pediatric Transplantation	15 (2)	161-6	2011
Booth C, Gilmour KC, Veys P, Kanegane H, Nichols KE, Hanson IC, Kapoor N, Haddad E, Cowan M, Choo S, Smart J, Arkwright PD, Gaspar HB, et al.	X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management, and outcome of the disease.	Blood	117	53-62	2011

Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Latour S, et al.	Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP-deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP-deficiency).	Blood	117	1522-9	2011
Natsuga K, Shinkuma S, Kanda M, Suzuki Y, Chosa N, Narita Y, Setoyama M, Nishie W, Akiyama M, Shimizu H.	Possible modifier effects of keratin 17 gene mutation on keratitis-ichthyosis-deafness syndrome.	Br J Dermatol	166	218-21	2012
Hyodo H, Ishiguro H, Yabe H, et al.	Decreased serum testosterone levels in long-term adult survivors with fatty liver after childhood stem cell transplant.	Biol Blood Marrow Transplant	18(7)	1119-27	2012
Koike T, Yanagimachi N, Yabe H, et al.	High Incidence of Radiation-Induced Cavernous Hemangioma in Long-Term Survivors Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Radiation Therapy during Childhood or Adolescence.	Biol Blood Marrow Transplant	18(7)	1090-8	2012
Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao X-D, Miyawaki T.	Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan.	J Clin Immunol	32(3)	411-20	2012
Asai D, Osone S, Imamura T, Sakaguchi H, Nishio N, Kuroda H, Kojima S, Hosoi H.	Allo-SCT in a patient with CRMCC with aplastic anemia using a reduced intensity conditioning regimen.	Bone Marrow Transplant.	47(8)	1126-7	2012
Kawabata H, Doisaki S, Okamoto A, Uchiyama T, Sakamoto S, Hama A, Hosoda K, Fujikura J, Kanno H, Fujii H, Tomosugi N, Nakao K, Kojima S, Takaori-Kondo A.	A case of congenital dyserythropoietic anemia type 1 in a Japanese adult with a CDAN1 gene mutation and an inappropriately low serum hepcidin-25 level.	Intern Med.	51(8)	917-20	2012
Kojima S.	Treatment of acquired aplastic anemia in children.	Hematology	Suppl	S11-4	2012
Jerez A, Sugimoto Y, Makishima H, Verma A, Jankowska AM, Przychodzen B, Visconte V, Tiu RV, O'Keefe CL, Mohamedali AM, Kulasekararaj AG, Pellagatti A, McGraw K, Muramatsu H, Moliterno AR, Sekeres MA, McDevitt MA, Kojima S, List A, Boulwood J, Mufti GJ, Maciejewski JP.	Loss of heterozygosity in 7q myeloid disorders: clinical associations and genomic pathogenesis.	Blood	119(25)	6109-17	2012
Yang W, Zhang P, Hama A, Ito M, Kojima S, Zhu X.	Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system.	Int J Hematol.	96(1)	34-8	2012
Wang X, Muramatsu H, Sakaguchi H, Xu Y, Narita A, Tsumura Y, Doisaki S, Tanaka M, Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Kojima S.	Mutation in the THPO gene is not associated with aplastic anaemia in Japanese children.	Br J Haematol.	158(4)	553-5	2012

Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S.	Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia.	Blood	120(7)	1485-8	2012
Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan Wang, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I.	Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia.	Blood	119(10)	2376-84	2012
Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nunoi H, Kiyohara Y, Yoden A, Murata T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T.	Frequent somatic mosaicism of <i>NEMO</i> in T cells of patients with X-1 linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency.	Blood	119(23)	5458-66	2012
Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Park MJ, Kanno Y, Tanaka T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T.	Identification of <i>TRIB1</i> R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia.	Blood	119(11)	2608-11	2012
Yazaki M, Kamei M, Ito Y, Konno Y, Wang R, Toki T, Ito E.	A novel mutation of ribosomal protein s10 gene in a Japanese patient with diamond-blackfan anemia.	J Pediatr Hematol Oncol.	34(4)	293-5	2012
山口博樹、 檀 和夫	骨髄不全症候群におけるテロメア制御異常	血液フロンティア	22(6)	941-52	2012
Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S and Yabe H.	Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism.	Pediatric Transplant	16	340-5	2012
Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T.	The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils	Nat Immunol	13	369-78	2012
Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S.	Inherited bone marrow failure syndromes in 2012.	Int J Hematol.	97(1)	20-9	2013
Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S	Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia.	Blood	121(5)	862-3	2013
Takata K, Sato Y, Nakamura N, Tokunaka M, Miki Y, Yukie Kikuchi Y, Igarashi K, Ito E, Harigae H, Kato S, Hayashi E, Oka T, Hoshii Y, Tari A, Okada H, Mohamad AA, Maeda Y, Tanimoto M, Kinoshita T, Yoshino T.	Duodenal follicular lymphoma lacks AID but expresses BACH2 and has memory B-cell characteristics.	Mod Pathol.	26(1)	22-31	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷り