

の異常が持ち越す傾向がみられた。

D.考察

メチルマロン酸血症、ウイルソン病、OTC欠損症など比較的移植症例の多い疾患では術後の成績も概ね良好である反面、糖原病、ミトコンドリアDNA枯渇症候群1、枯渇症候群などでは不良で、代謝疾患の肝以外への臓器の影響が解明されることが移植適応決定に重要な要素となる。

E.結論

当院における先天性代謝疾患への肝移植の成績は概ね良好であるが、なお疾患特性を考慮した慎重な適応決定が望まれる。

F.健康危険情報

特に健康危険情報はなかった。

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

別紙

2. 学会発表

武市卒之、猪股裕紀洋、他。小児急性肝不全の診断と治療 当院における小児劇症肝不全および急性肝不全重症型に対する治療および予後。 肝臓 53 p 442, 2012

坂本理恵子、猪股裕紀洋、他。メチルマロン酸血症における生体肝移植の意義。 日本小児科学会雑誌 116、p 268, 2012

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

特になし

京都大学における先天性代謝異常に対する肝移植の実績

研究分担者 上本 伸二¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科外科学講座

研究要旨

京都大学において先天性代謝異常症に対する肝移植症例 62 例について、手術成績、予後について検討を行った。移植後の生存率は 5 年生存率が 80%、15 年生存率が 65%であった。肝移植のほとんどは生体部分肝移植術であり、臓器提供者は家族であるため、代謝異常症の保因者が臓器提供を行う症例も多くあったが、移植後に再発した症例は認めなかった。

A.研究目的

先天性代謝異常症に対する肝移植の手術成績、予後を明らかにするために、京都大学で行われた症例について検討を行った。

B.研究方法

京都大学における 1990 年から 2011 年 12 月までに行われた先天性代謝異常症 62 症例について後方視的に調査を行った

後方視的研究を、個人情報保護に留意して行った。

C.研究結果

先天性代謝異常症に対する肝移植 62 例の内訳は Wilson 病 39 例、尿路サイクル異常症 19 例、PFIC14 例、チロシン血症 8 例、糖原病 7 例、有機酸血症 5 例、その他 10 例であった。

移植後の生存率は全体として 5 年生存率が 80%、15 年生存率が 65%であった。

先天性代謝疾患に対する肝移植の成績

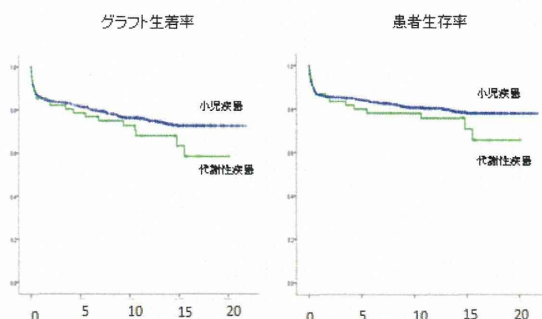


図 1. 先天性代謝異常症に対する肝移植の成績

疾患別による成績について記載する。Wilson 病は周術期の感染症または死亡症例が多くみられ、5 年生存率が 80%であった。尿路サイクル異常症の予後は 5 年生存率が 80%であった。OTCD は 10 例あるが交通事故による他病死以外は全例生存している。一方、高シトルリン血症 (II 型) は感染症、悪性死亡による死亡があり、5 年生存率は 57%であった。緊急移植が 1 例、診断が確定した後、高アンモニア血症の発作のリスクのために肝移植を行った症例が 4 例あった。現在は高シトルリン血症 II 型の病態の解明に伴い、移植以外の管

理が期待される。PFIC1型については、11例肝移植を行っているが、代謝異常が肝臓に限局しないために術後長期経過のうちに脂肪肝炎によるグラフト肝不全となった症例が3例、他の症例でも脂肪肝炎が進行している。有機酸血症については5例中2例が移植後に感染症で死亡している。いずれも持続透析を行っている症例であり、透析合併症例のために成績不良であった。1例は持続透析導入後の症例で肝移植後に腎移植を行った。術後、腎障害の進行を認めた症例はなかった。糖尿病に対する肝移植は7症例あったが3例は術後早期に死亡しており、予後不良であった。

代謝性疾患の生存曲線

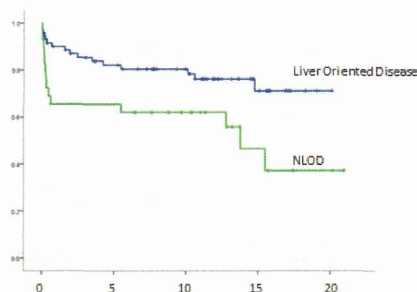


図2. 肝臓に限局した先天性代謝異常症と肝臓以外にも存在する先天性代謝異常症の予後の比較

D. 考察

家族からの臓器提供が多い生体部分肝移植の症例では、臓器提供者が先天性代謝疾患の保因者であるケースもあったが、原疾患の再発は認めず、生体部分肝移植術は有効な治療方法であった。糖尿病、プロフィリン症など肝臓以外に代謝異常をきたす疾患は肝臓のみの代謝酵素異常を持つ疾患よりも成績が不良であった。

E. 結論

先天性代謝異常症に対する肝移植術は術後に原疾患の再発はなく、有力な治療である。周術期の管理により肝移植の成績の向上を図るとともに、診断確定と肝移植の適応の評価の確立が大切で

ある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

2. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

日本国内における尿素サイクル異常症の実態調査研究

研究分担者 遠藤 文夫 熊本大学大学院生命科学研究部 小児科 教授

研究協力者 三淵浩¹⁾、中村公俊²⁾、松本志郎³⁾、城戸淳⁴⁾

1) 熊本大学医学部附属病院 新生児学寄附講座

2) 熊本大学医学部附属病院 小児科

3) 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

4) 熊本大学大学院生命科学研究部大学院生

研究要旨

我が国における尿素サイクル異常症は希少難病に指定されており、治療並びに予後について明らかでない点が多く存在している。これらの疾患の発症率は、尿素サイクル異常症で 1/50,000 出生と推定されている。これまで、これらの疾患に関する長期的な予後についての海外からの報告は散見されるが、日本国内の尿素サイクル異常症の報告は Uchino T et al. が 1998 年に報告して以来、報告されていない。そこで、我々は 1999 年 1 月から 2009 年 12 月の間に、診断および治療された尿素サイクル異常症 177 名と肝型糖原病 127 名について、診断方法、治療介入方法および長期的予後について検討した。尿素サイクル異常症調査では、77 名の新生児期発症と 91 人の遅発性発症の尿素サイクル異常症患者が含まれた。最も頻度の高い尿素サイクル異常症は、OTC 欠損症であり、177 名のうち 116 名を占めた。これは、前回 (1978-1995 年) の調査 (Uchino T et al. 1998) と同様に全体の約 3 分の 2 を占めていた。今回の調査では血中アンモニア濃度が 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上の場合にもであっても、精神発達障害なく救命できる症例が認められた。前回の調査時に比べて、早期に診断及び治療が可能になってきたことが精神発達障害なく救命できたことに寄与したと考えられた。特に、新生児における血液透析技術の進歩は著しく進展しており、この透析技術の普及が高アンモニア血症患者における精神発達の予後改善に寄与していると考えられた。しかし、我が国の患者ではシトルリンの使用の例が少ないことも判明した。そこでこの研究において、L-シトルリンの服用を推進するために、食品として市販されている L-シトルリンを配布し、その服用状況について調査した。

A. 研究目的

これまで、尿素サイクル異常症の予後についての報告は、Bachmann C et al. 2003, Maestri

N et al. 1996, Matsuda I et al. 1991, Msall M et al.

1984, Nagata I et al. 1991, Nassogne MC et al.

2005, Nicolaidis P et al. 2002 に代表されるよう

に海外から多数存在する。しかし、尿素サイクル異常症の予後に関する日本国内の報告は、我々が1998年に報告して以来、報告されていない。この調査から約14年が経過し、その間の医療技術の進歩と共に、生体肝移植や血液浄化療法を行う症例が増加し、救命できる症例が増加したとされている。

尿素サイクル異常症(CPS欠損症,OTC欠損症,AS欠損症,AL欠損症およびAG欠損症)の発生頻度は、Nagata et al.(1991)によって以前報告された。CPS欠損症(CPSD;Mc Kusick No. 237300)は80万人に1人、OTC欠損症(OTCD;Mc Kusick No. 311250)は8万人に1人、AS欠損症(ASD;Mc Kusick No. 215700)は53万人に1人、AL欠損症(ALD;Mc Kusick No. 207900)は80万人に1人、さらにAG欠損症(AGD;Mc Kusick No. 207800)は220万人に1人であった。OTCDはX染色体連鎖性劣性遺伝であり、CPSD、ASD、ALDおよびAGDは常染色体劣性遺伝である(Matsuda et al. 1997)。

尿素サイクル異常症の治療法は、基本的には、体内からアンモニアを除去し、十分なカロリーと必須アミノ酸を与えることで、内因性蛋白質が分解されるのを止めることである。したがって、尿素サイクル異常症の治療法は、古典的には蛋白制限であったが、現在、alternative pathwayによる窒素源の排出治療として安息香酸Na、フェニル酪酸Naまたは安息香酸Naとフェニル酪酸Naの併用投与がある(Brusilow. 1979 and 1991)(図1)。

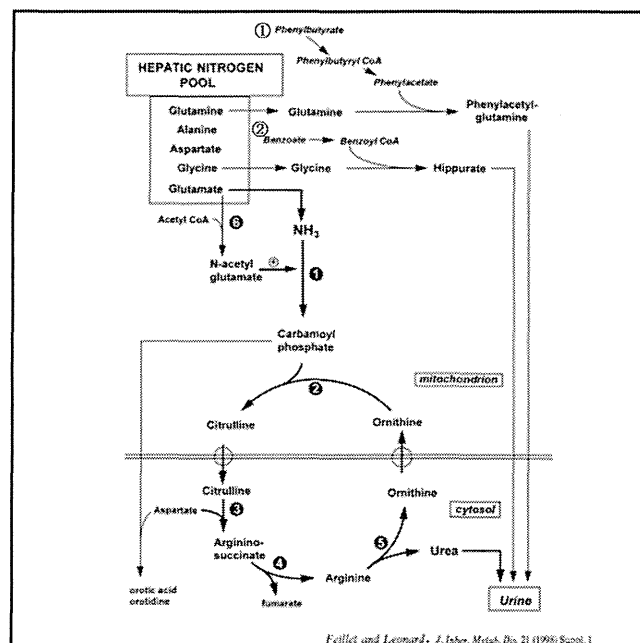


図1 Alternative pathway therapy

- ①フェニル酪酸は、フェニル酢酸になり、グルタミンと反応してフェニル酢酸グルタミンとなり、尿中に排出される。
- ②安息香酸は、グリシンと反応して馬尿酸となり、尿中に排出される。

フェニル酪酸はフェニル酢酸となり、窒素源プールとして存在するグルタミンと反応してフェニル酢酸グルタミンとなり、そのまま尿中に排出されることで、体内の窒素源が排出される。また、安息香酸は、グリシンと反応することで馬尿酸となり、そのまま尿中に排出されることで、体内の窒素源が排出される。AGD以外の尿素サイクル異常症ではアルギニンが不足するため、アルギニン投与を行い(Nagasaka et al. 2006)、必要に応じて必須アミノ酸の投与やLカルニチンの投与も推奨されている(Leonard et al. 2001)。さらにOTCDおよびCPSDにおいては、シトルリンは、アルギニンの供給目的だけでなく、アスパラギン酸と反応することでアンモニアを除去できる基質として使用されるため、シトルリン投与が推奨されている(Feillet et al. 1998)(Mark L et al. 2001)。高アンモニア血症時において、

急速に血中のアンモニア除去を行うことは極めて重要であり、血中アンモニアを除去するには腹膜透析より血液浄化療法が有効である(Schaefer et al. 1999)。内科的治療にて全身状態のコントロールが難しい場合には、肝移植の適応となる(Uemoto et al. 1997)。

尿素サイクル異常症の診断方法、治療介入方法(従来の内科的治療法、血液浄化療法および肝移植)および長期的予後に焦点をあて調査を行った。

B. 研究方法

1. 実態調査方法

まず我々は、日本国内のベット数300床以上の医療機関(病院、全医療機関付属病院、小児専門病院)の小児科、内分泌代謝科、新生児科、遺伝科および移植外科 計 928 施設を対象に、1999年1月から2009年12月の間までに各診療科を受診し、診断および治療された尿素サイクル異常症の患者についてアンケート調査(1次調査)を2010年に行った。そのうち回答があった施設は668施設(回答率72%)であり、その中で、尿素サイクル異常症の患者診療を行っていると回答した125施設に対して二次調査を行った。

2. シトルリンの投与

Lシトルリンは食品として市販されている。これと同じグレードのシトルリンを協和発酵バイオから入手した。日本先天代謝異常学会の協力を得て、希望する患者を有する施設の担当医を通して、他の治療方法を用いて治療中の尿素サイクル異常症患者に投与した。

統計学的解析

血液透析施行群と非血液透析施行群での発症時のアンモニア血中濃度ピーク値と、発症後の肝臓移植の施行された年齢は、中央値と四分位数間領域で表示されている。そして、それらのグ

ループ間比較は、IBM SPSS Statistics Version19.のMann-Whitney U test によって行われ、0.05未満のP値を有意差ありとした。

また、本研究とUchino et al. 1998における遅発性発症の尿素サイクル異常症の男女において、95%信頼区間付きのカプランマイヤー生存曲線を作成し、グループ間比較をa 2-sided log-rank test で行い、0.05 未満の P 値を有意差ありとした。

C. 研究結果

1. 尿素サイクル異常症実態調査結果

<尿素サイクル異常症の診断方法>

我々は、尿素サイクル異常症患者の確定診断方法を調査した。尿素サイクル異常症患者の中で、酵素活性は約24% (43 /177)の患者で測定され、遺伝子解析は、約56% (99 /177)で行われた。さらに、遺伝子変異は約32% (57/177)で同定された(表2)。11名(6%)の尿素サイクル異常症患者は、遺伝子解析と酵素活性測定の両方により、確定診断された。遺伝子解析はOTCDで73例(男36名、女37名)、CPSDで15例、ASDで10名、ALDで1名が施行された。遺伝子解析された中での遺伝子同定率は、OTCD:男64%(23/36) 女43%(16/37)、CPSD:67%(10/15)、ASD:70%(7/10)、ALD:100%(1/1)であった。

<尿素サイクル異常症の新生児発症および遅発性発症の頻度>

177名の尿素サイクル異常症の発症時期を疾患別に表記した。77名(44%)の患者が新生児期に発症しており、91名(51%)の患者が生後29日以降(遅発性発症)に発症した。OTCDは、もともと頻度の高い尿素サイクル異常症であり、新生児発症の36%(28/77)、遅発性発症の88%(80/91)を占めた。

OTCD の発症者のうち、男性は 37% (21/57) が新生児期発症であるのに対して、女性の新生児期発症は 12% (7/59) と少なかった。また、CPSD 患者の 83% (19/23)、ASD 患者の 75% (21/28)、ALD 患者の 89% (8/9) が新生児期に発症していた。

我々は、本研究における遅発性発症の OTCD 患者と Uchino et al. 1998 の報告における遅発性発症の OTCD 患者の長期生存率を比較した。本研究における遅発性発症の男性 OTCD 患者の 20 年生存率は、89.4% (n = 30) であり、Uchino et al. 1998 の報告における遅発性発症の男性 OTCD 患者の 20 年生存率は、45.0% (n = 48) であり、遅発性発症の男性 OTCD 患者の長期生存率は、前回の報告に比べて改善していた (P = 0.004)。

本研究における遅発性発症の女性 OTCD 患者の 20 年生存率は、83.8% (n = 50) であり、Uchino et al. 1998 の報告における遅発性発症の女性 OTCD 患者の 20 年生存率は、29.8% (n = 51) であり、遅発性発症の女性 OTCD 患者の長期生存率は、前回の報告に比べて改善していた (P < 0.001)。

<患者登録用紙の作成>

今後の継続した調査研究のために、尿素サイクル異常症および有機酸血症に対する登録用紙 (原版) を作成した。作成した用紙については各患者家族会の代表者へ送付し、ご意見およびご感想に基づいて修正をおこなった。

<診断施設ネットワーク案>

平成 24 年度の聞き取り調査で判明している診断可能な施設については表 1 に示した。今後診断を治療のネットワークを構築していく上で、我が国の状況に応じた集約化が必要である。具体的には地域別のネットワークが必要と考えられる。今回の調査結果から考えら

れる無理のない地域連携案を図 2 に示した。同時に今後のネットワークシステムを完成させていくために必要な提言を図 3 に示した。

診断可能施設リスト

尿中有機酸スクリーニング	検査可能施設	料金	連絡先
	SRL (保険適応外) - 島根大学診断	14450円	各病院担当者
	島根大学小児科	要相談	小林弘典先生
	金沢大学総合医学研究所人類遺伝医学研究所	要相談	井上義人先生
	千葉県立こども病院代謝科	要相談	村山 圭先生
	福井大学小児科		重松陽介先生
酵素診断	対応施設	担当者	料金
尿素サイクル異常症 (OTCD, CPSI)	千葉県立こども病院 代謝科	高柳正樹先生	要相談
有機酸代謝異常症	名古屋市立大学病院小児科	村山 圭先生	要相談
	福井大学医学部小児科	伊藤哲哉先生	要相談
	島根大学小児科	重松陽介先生	要相談
	広島大学医学部小児科	小林弘典先生	要相談
高インスリン性高アンモニア血症	大阪市立大学	但馬剛先生	要相談
		岡野義行先生	要相談
遺伝子診断	対応施設	担当者	料金
尿素サイクル異常症 (OTCD, CPSI)	千葉県立こども病院 代謝科	村山 圭先生	要相談
	東北大学医学部小児科	呉 繁夫先生	要相談
	久留米大学小児科	芳野 信先生	要相談
	大阪市立総合医療センター	依藤 亨先生	要相談
有機酸血症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症)	東北大学医学部小児科	呉 繁夫先生	要相談
	大阪市立総合医療センター	依藤 亨先生	要相談

表 1

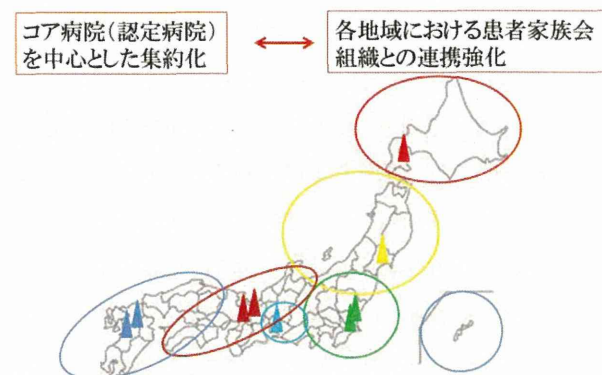


図 2

効率的なネットワークシステム構築への提言

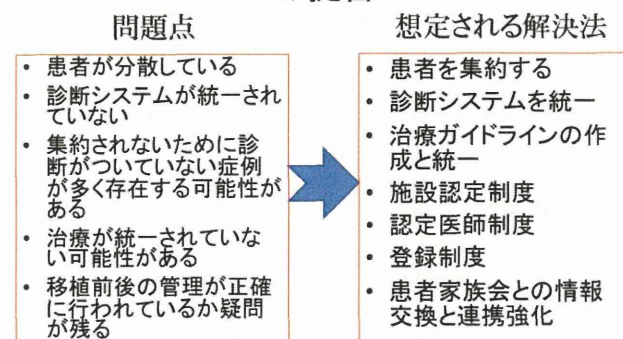


図 3

<シトルリンの投与>

シトルリンの投与状況については表 2 に示した。

日本先天代謝異常学会への登録後
学会から無償で配布している
L-シトルリン服用者

疾患名	患者数
CPIS	13
OTCD	29
LPI	24
その他	3
総数	69

L-シトルリンは協和発酵バイオからの供給

表 2

D. 結論

我が国では、尿素サイクル異常症については、前回の Uchino et al.1998 の報告時に比べて、発症時の死亡率が低くなっており、長期的予後についても改善していた。今後は新しい治療のさらなる普及診断治療ネットワークの完成、移植医療との連携の強化など様々な方策をとる必要がる事も判明した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Jun Kido & Kimitoshi Nakamura & Hiroshi Mitsubuchi & Toshihiro Ohura & Masaki Takayanagi & Masafumi Matsuo & Makoto Yoshino & Yosuke Shigematsu & Tohru Yorifuji & Mureo Kasahara & Reiko Horikawa & Fumio Endo. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. J Inherit Metab Dis (2012) 35:777-785.

2. 学会発表

Jun Kido, Kimitoshi Nakamura, Hiroshi

Mitsubuchi, Shiro Matsumoto, Ken Momosaki, Daisuke Fujisawa, Fumio Endo, Reiko Horikawa. Diagnosis, treatment and long-term outcome for hepatic glycogen storage diseases in Japan. 第 54 回日本先天代謝異常学会、2012 年 11 月 15 日(木)～17 日(土)

坂本理恵子、田仲健一、佐藤歩、横山晃子、李光鐘、岩井正憲、阿曾沼克弘、猪股裕紀洋、三淵浩、遠藤文夫 メチルマロン酸血症に対する生体肝臓移植術の意義 第 115 回 日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20～22 日

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
3. その他

ライソゾーム病の発症前・早期診断法の確立とその臨床応用

研究分担者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター

研究協力者 木田 和宏、小須賀 基通 国立成育医療研究センター

研究要旨

ムコ多糖症の治療法として、酵素補充療法が開発され、従来の造血幹細胞移植も再評価されてきている。しかし、いずれの治療法を選択するにしても、発症早期あるいは発症前に診断し、すみやかに治療を開始することが、治療効果を最大限に引き出すためには必要不可欠である。乾燥ろ紙血からの抽出液を用いて、ムコ多糖症のスクリーニングを、蓄積物質の定量と酵素活性の低下の両方の方法で検討した。いずれの方法も有用であり。今後、ハイリスクスクリーニングあるいは新生児スクリーニングに応用可能であることが示された。

測定の両方法で検討した。

A.研究目的

ムコ多糖症 I 型、II 型、VI 型に対しては、酵素補充療法が開発され、すでに臨床応用されている。さらに、ムコ他糖症 IIIA、IIIB、IV、VII のそれぞれの病型についても、酵素補充療法の開発が進んでいる。したがって、近い将来にすべてのムコ多糖症の酵素補充療法が利用可能になると考えられる。また、本研究事業が示す通り、従来は危険性が高い割には治療効果に限界がある、とされていた造血幹細胞移植についても、その安全性が高まっていることや酵素補充療法の効果に限界があることが明らかになるにつれて再評価されてきている。しかし、いずれの治療法を選択するにしても、発症早期あるいは発症前に診断し、すみやかに治療を開始することが、治療効果を最大限に引き出すためには必要不可欠である。上記を考慮し、ムコ多糖症の乾燥ろ紙血を用いた早期診断・スクリーニング法の開発を目的として、以下の検討を行った。

B.研究方法

ムコ多糖症のスクリーニングを、乾燥ろ紙血からの抽出液を用いて、蓄積物質の定量と酵素活性

- 1) 蓄積物質の定量：グリコサミノグリカン（ムコ多糖）を酵素処理して得られた二糖体をタンデム質量分析計で測定する方法を検討した。
- 2) 酵素活性の測定：酵素反応で分解された時に蛍光を発するように合成された人工基質を用いて活性を測定した。

(倫理面への配慮)本研究は、国立成育医療研究センター倫理委員会の承認をえて実行した。

C.研究結果

- 1) 蓄積物質の定量：生後 5 日目の MPSI 新生児患者から得られた乾燥ろ紙血を用いて、血中グリコサミノグリカン（ムコ多糖）の定量を行った。MPSI で増加するデルマタン硫酸 (DS) (図 1 A)、ヘパラン硫酸 (HS) (図 1 B) が正常新生児から得られた値に比して有意に増加していた。また、興味深いことに MPSI の欠損酵素の基質に本来はならないはずのケラタン硫酸 (KS) も有意に増加していた (図 1 C)。さらに酵素補充療法の開始により、DS,HS,KS のすべてが正常値近くまで低下した (図 1 A-C)。

図 1 A. ヘパラン硫酸

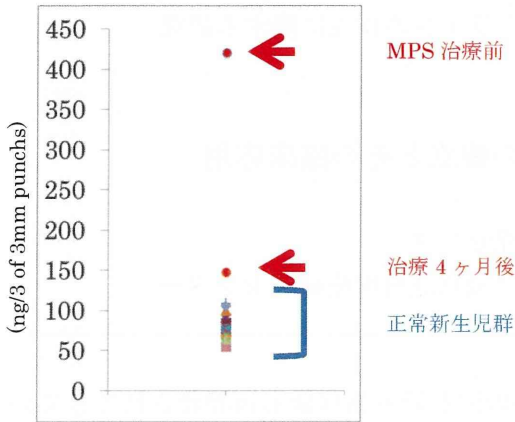


図 1 B. デルマトン硫酸

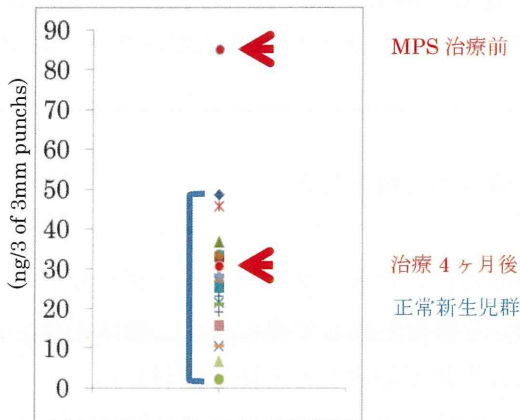
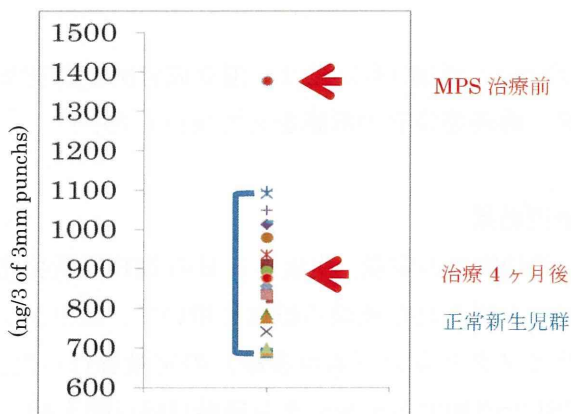
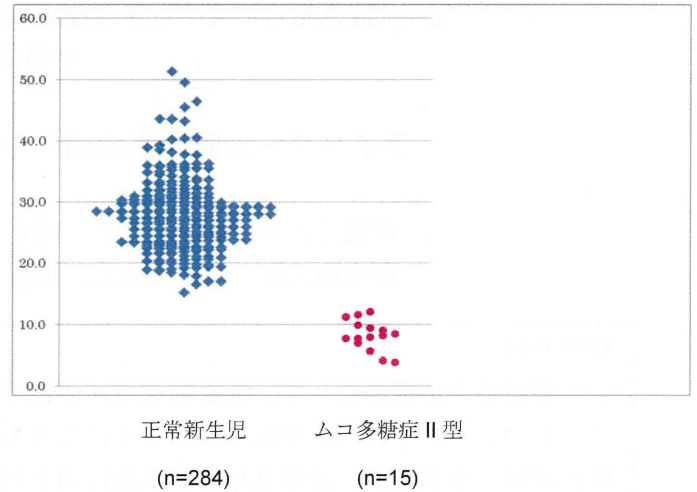


図 1 C. ケラタン硫酸



2) 酵素活性定量：酵素による分解産物の量に応じて蛍光の強度が変化する人工基質を用いて MPSII 患者から得られた乾燥ろ紙血検体の酵素活性を測定した。正常新生児群に比べて、MPSII 患者群の酵素活性値は著しく低下していた (図 2)。

図 2. MPSII 患者群と正常新生児群における IDS 酵素活性値



D. 考察

最近、我々はムコ多糖症 II 型の兄弟例、およびムコ多糖症 VI 型の兄妹例を経験した。これらの症例の臨床像より、発症前からの治療開始による治療効果が、発症後からの治療開始による治療効果に比べて、明らかに治療効果が高いことを報告した。これは早期発見のためのスクリーニング法の開発が必要であることの根拠となる。検討した二つの方法のどちらもムコ多糖症のスクリーニング法として有用であることが示された。蓄積物質の定量は、治療効果の検討にも利用可能であることも同時に示された。今後、症例数を増やして検討したい。

E. 結論

乾燥ろ紙血検体を用いたムコ多糖症のスクリーニング法の可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

3. 論文発表

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.* 107:513-520, 2012.

Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa SI, Sakabe JI, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 68:36-44, 2012.

Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, Kosuga M, Lin SP, Ngu LH, Shi H, Tanaka A, Thong MK, Wattanasirichaigoon D, Wasant P, McGill J. Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab.* 107:136-144, 2012.

D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 171:911-919, 2012.

2.学会発表

小須賀基通、木田和宏、藤直子、奥山虎之. 国立成育医療研究センターにおける乳児型ポンペ病新生児マススクリーニング. 第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012. 11. 15-17.

藤直子、小須賀基通、開山麻美、荒木尚美、五十嵐仁美、木田和宏、奥山虎之. Liquid Logic

Newborn Screening Analyzer を用いた新生児スクリーニング. 第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012. 11. 16.

中島英規、木田和宏、小須賀基通、藤本純一郎、奥山虎之. タンデムマスを用いた副腎白質ジストロフィー診断法の開発. 第54回日本先天代謝異常学会、岐阜、2012. 11. 17.

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）
特になし。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究
分担研究報告書

先天代謝異常症に対する肝移植の確立に関する研究

研究分担者 笠原 群生¹⁾

研究協力者 阪本靖介¹⁾, 新開真人²⁾, 猪股裕紀洋³⁾

1) (独)国立成育医療研究センター 臓器移植センター

2) 神奈川県立こども医療センター 外科

3) 熊本大学医学部成育再建・移植医学講座

研究要旨

日本肝移植研究会事務局に登録された先天代謝異常症の肝移植症例（約 200 例）を対象とする。「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」（成育臓器移植センター内設置）から、症例の属する各医療施設に調査票を郵送し、医師が調査票を記入する。調査項目はレシピエントの身体情報、治療方法、成長発達及びドナーの予後を含む。調査票は返信用封筒にて郵送で回収、集計後、統計学的処理を行い、現状把握及び問題点を考察する。

A.研究目的

我が国において小児の肝移植例は年間 100-120 例実施されるようになったが、その約 70%が胆道閉鎖症であり、代謝性肝疾患の占める割合は約 5%と少ない。代謝性肝疾患は内科的治療の進歩によって予後改善がみられたが、根治治療には至っていない。

肝移植に至る代表的な先天代謝異常症である尿素サイクル異常症は、繰り返す高アンモニア血症によって精神発達遅延を認めることが多く、厳しい蛋白制限等が求められる。グリコーゲン蓄積症は併存する好中球減少により、呼吸器及び皮膚粘膜の感染症を繰り返すことが多い。低血糖発作を頻発する場合、生活の質は著しく低下する。

更に有機酸代謝異常症では、繰り返す代謝性アシドーシス発作が精神発達遅延を招くだけでなく、致命的発作を惹起する。成長発達過程にある小児において、十分な栄養を吸収する機会が制限され、成長に支障を生じる発作を起こすことは、患児のクオリティオブライフにおいても、大きな損失をもたらすと考えられる。近年代謝性肝疾患に対して肝移植治療が実施されている。肝移植により食事制限等の内科治療が緩和され、移植前後の患児のクオリティオブライフの改善が見込まれる。術後の長期的な経過を評価に含め、本邦における先天代謝疾患の患児に対する肝移植治療の適応・予後について、明示することが本研究の目的である。

B.研究方法

本研究は下記の調査対象となる各医療機関(肝移植実施施設)で、診療録から得られる過去の診療情報を後方視的に収集し解析する観察研究である。また本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「先天代謝異常症に対する移植療法の確立とガイドラインの作成に関する研究」(研究代表者 東海大学医学部 加藤 俊一)の一部として位置づけられるものであり、先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関して患児の成長発達、クオリティオブライフの面から検討するため、国立成育医療研究センター内に事務局を設置し、調査を実施する。

予備調査としてまず「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」(成育臓器移植センター内設置)から、日本肝移植研究会事務局(事務局は大阪府吹田市山田丘 2-2 (E2) 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科教室内に設置され、肝移植に関する諸問題を研究し、その進歩・普及を図ることを目的とする。)に予備調査票(資料 1)を送付し、同研究会に登録された先天代謝異常症の肝移植症例について、記入の後、郵送で「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に返送してもらう。次に、予備調査にて判明した各症例の属する各医療施設に対して一次調査票(資料 2)を郵送する。調査票の記入は医師が行う。

調査項目は移植時年齢・性別・状態・タンパク制限・内科治療・免疫抑制剤・合併症・成長・発達・ドナー予後・肝機能等を含むことにより、移植後の対象者の肝機能、全身の健康状態及び成長発達についても把握

することができる。

返信用封筒にて「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に郵送された一次調査票を回収し、医療機関名を匿名化した上で集計後、統計学的処理を行い分析する。その後、一次調査で生存が確認された症例について、患児の生活の状態を把握するために肝機能評価、移植関連合併症、感染症、免疫抑制剤の投与状況と副作用、外来受診の頻度、初潮、食事、骨塩量、通学・通園、体育参加状況、学業、対人関係、就職等を質問項目として含めた二次調査票(資料 3)を所属する医療施設に郵送する。医師により記入の上、郵送で「先天代謝異常症に対する肝移植治療の予後に関する研究事務局」に返送してもらう。これらの結果から、レシピエントの身体評価及び成長発達について詳細な情報を収集し、考察を行う。特に、乳幼児期、学童期、思春期など心身の変化が著しい小児の発達過程において、肝移植を選択したことによって、どのような変化が認められたのかを知ることが、肝移植治療によってもたらされる影響を対象者のクオリティオブライフから考察することにつながる。

なお一次調査、二次調査いずれの場合においても、各医療機関における疫学研究、および医療情報の二次利用に関する対応に従って、各施設で手続きしてもらい、研究を実施してもらう。更に、予備調査、一次調査、二次調査で回収した質問紙は最低3年間は保管する。一端、回収した質問紙に関しても、回答施設からの取り下げや破棄の要請があった場合には、速やかにこれに対応する。(資料 4)

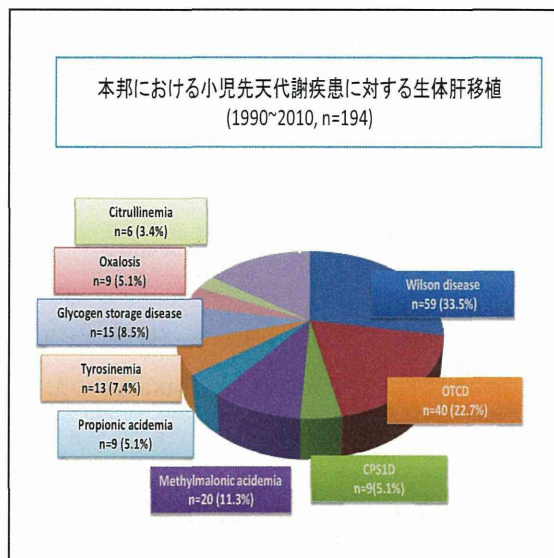
(倫理面への配慮)

当該治療の成果は、学会報告や学術雑誌、データベース上で公表されることがあるが、匿名化を行うなど、個人情報保護する。

C.研究結果

先天代謝異常に対する小児期の生体肝移植は 1987 年～2010 年末までに 194 例実施されている (図 1)。銅代謝異常で肝硬変に至る Wilson 病が 59 例 (33.5%) と最多で、尿素サイクル異常症 (オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 OTCD, カルバミルリン酸合成酵素 1 欠損症 CPS1D) 49 例 (27.8%)、有機酸代謝異常症 (メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症) 29 例 (16.4%) と続く。代謝性疾患に対する生体肝移植の累積生存率は 1 年 5 年 10 年で 90.0%、84.8%、82.9%と安定した成績の治療手段である 2)。Wilson 病・尿素サイクル異常症・有機酸代謝異常症の累積生存率は 5 年 10 年で 87.8%、86.6%・95.2%、95.2%・85.0%、85.0%と比較的良好であるが、高シュウ酸尿症 (Oxalosis) は累積生存率 50%、50%4 と非常に悪い。シュウ酸沈着のため、肝移植と同時に腎移植を考慮する必要があり、単一生体ドナーからの 2 臓器同時摘出が倫理的に困難であること、肝移植後腎移植までの透析管理が非常に難しいことによると思われる。高シュウ酸尿症 1 型は、診断がつき次第肝移植を考慮すべきである。先天代謝異常症に対する小児生体肝移植の年次別累積症例数をみると、2007 年以降の尿素サイクル異常症の増加、Wilson 病に対する肝移植症例数の減少が明らかである。これは尿素サイクル異常症の長期予後が悪いと報告されてきたこと、尿素サイクル異

常症に対する肝移植成績が良好であると認知されたこと、Wilson 病の早期診断・治療が進歩してきたことがあげられる。



D.考察

上記疾患の中で肝不全 (非代償性肝硬変や劇症肝炎) に至る疾患の肝移植適応に異論は少ないと思われるが、欠損酵素を補充する目的で行われる肝移植で、日常診療において肝移植の時期判断に迷う症例が多い。表 1 に提示した症例の中で、内科治療が奏功し臨床症状を認めない症例に、生命予後を左右する可能性のある肝移植医療を推進すべきではないと考えるが、有症状の尿素サイクル異常症、高尿酸血症 I 型、家族性高コレステロール血症は確定診断がつき次第、家族に将来的な肝移植医療の可能性を説明すべきであろう。また糖原病 1b は、血糖コントロールが容易になり、肝移植後に免疫抑制剤を投与しているにも関わらず易感染性が是正されるため、積極的に肝移植を考慮すべきと考えている。

E.結論

代謝性肝疾患に対する肝移植の成績は良好である。ドナー・レシピエントの長期経過を観察する必要がある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R: Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant*. 2012 May; 16(3), 230-234.
2. Karaki C, Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Uchida H, Kanazawa H, Kakiuchi T, Fukuda A, Nakazawa A, Horikawa R, Suzuki Y: Glycemic management in living donor liver transplantation for patients with glycogen storage disease type 1b. *pediatric transplantation*, 2012 Aug;16(5):465-70.
3. 笠原群生, 阪本靖介, 堀川玲子: 特集 クローズアップ ここまで治せるようになった先天代謝異常症 2. 肝臓移植で治療可能になった先天代謝異常症. 2012; 小児内科 44(10): 1594-1597

2.学会発表

1. 中野夏子, 中澤温子, 今留謙一, 松岡健太郎, 大喜多肇, 福田晃也, 阪本靖介, 笠原群生, 松井陽: EB ウイルス感染により肝不全をきたした3例. 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会, 大阪, 2012/7/14-15
2. 内田 孟, 阪本靖介, 福田晃也, 金澤寛之, 唐木千晶, 濱野郁美, 堀川玲子, 笠原群生: 当院における糖原病 1b 型に対して施行した生体肝移植例の検討. 第48回日本移植学会, 名古屋, 2012/9/22
3. 藤丸拓也, 岡田麻理, 宮園明典, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 宮下健悟, 堀川玲子, 田中秀明, 笠原群生: メチルマロン酸血症に対する ABO 不適合腎移植術の1例 (優秀演題賞 腎移植部門). 第34回日本小児腎不全学会学術集会, 州本, 2012/09/14

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

副腎白質ジストロフィーに対する造血細胞移植

研究分担者 加藤 剛二 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科

研究要旨

副腎白質ジストロフィー（以下 ALD）は伴性劣性の進行性脱髄性疾患であり、小児大脳型の場合その予後は極めて不良で病初期の同種造血細胞移植のみが有効な治療選択とされている。当科では過去 25 年間に 15 例の造血細胞移植を施行し、移植時病期は無症状期の 2 例を除き、13 例では進行期であり、移植細胞は骨髄 9 例、臍帯血 6 例であった。生着は 12 例にみられ 1 例は速やかな再移植にて生着が得られた。15 例中 12 例が生存中であり、骨髄破壊的前処置と比較して骨髄非破壊的前処置が有効と考えられた。

A.研究目的

難治性神経疾患である ALD に対して唯一有効であるとされている造血細胞移植を 15 例に施行し、移植前処置別の有効性を検討した。

B.研究方法

対象は 1988 年から 2012 年までに施行された 15 例で病期は無症状期の 2 例を除き、全例が神経症状を有していた。前処置強度別移植件数は骨髄破壊的前処置施行例 8 例（A 群：busulfan (BU) + cyclophosphamide (CY) ± α 5 例、B 群：melphalan (L-PAM) + thoraco-abdominal irradiation (TAL) /total lymphoid irradiation (TLI) + anti-T lymphocyte globulin (ATG) 3 例）、および骨髄非破壊的前処置施行例（C 群：fludarabine (FLU) + L-PAM + total body irradiation (TBI) 4Gy) 7 例で移植細胞源は骨髄 9 例（血縁 5 例、非血縁 4 例）、非血縁臍帯血 6 例であった。（倫理面への配慮） 本研究においては匿名

で移植後結果の検討がなされており、倫理面での配慮はなされている。

C.研究結果

1. 前処置別検討：生着は A 群 5/5、B 群 1/3、C 群 6/7 例であり、各群に有意差を認めなかったものの B 群で低率であった。生存は A 群 3/5、B 群 2/3、C 群 7/7 で C 群において良好な結果が得られた。

2. 移植細胞源別検討：生着、生存共に骨髄では 7/9、臍帯血では 5/6 であった。しかしながら臍帯血移植において骨髄移植と比較して移植後の神経学的安定が早期に得られる傾向にあった。

死亡は 3 例にみられ、その死因は移植後早期の間質性肺炎、および移植後長期経過後の原疾患悪化ならびにインフルエンザウイルス感染症であり、移植関連合併症死は移植後早期死亡の 1 例のみであった。神経学的予後としては無症状期に行った 2 例では移植後も神経症状の出現は認められないが BU を前処置に用いて進行期に施行した A 群中 3 例においては移植後早期に急速な悪

化が認められた。C群においても移植直後の神経症状の悪化は認められるもののその多くはリハビリテーションにて改善し、頭部MRIのLoes scoreも移植後3か月をめぐりに安定もしくは改善を示しており、BUを用いたA群とは異なる移植後の経過であった。

D. 考察

当科においては過去25年間に3種類の前処置を施行し、それぞれにおいて特徴的な移植後経過となった。移植後の生着および神経学的経過の双方を加味した場合、C群のFLU+L-PAM+TBIが最も良好であり、今後進むべき方向性が示されたと考える。

E. 結論

副腎白質ジストロフィー15例に対して年代的に3種類の移植前処置を施行した結果、FLU+L-PAM+TBIが最も良好な臨床経過が得られた。本前処置の有効性を確認するためには今後前向きな臨床試験が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

神経症状進行例においてBUを前処置に用いた場合、移植直後の急激な神経症状の悪化が認められた。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

4. 論文発表

別紙4に記載

2. 学会発表

1. 加藤剛二、副腎白質ジストロフィー診療の現状と提案—診療ガイドラインの作成に向けて—造血幹細胞移植の現状と診療指針

第54回日本先天代謝異常学会 2012年11月17日 岐阜

2. Kato K, et al, Reduced Intensity Stem Cell Transplantation for Patients with

Congenital Metabolic Diseases, The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, 2012.11.30 Yokohama

3. 加藤剛二、他、国内における副腎白質ジストロフィーに対する同種造血細胞移植成績、第35回日本造血細胞移植学会、2013年3月9日 金沢

H. 知的所有権の取得状況 (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

先天代謝異常症の造血細胞移植に関する研究

研究代表者 加藤俊一 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 教授
研究分担者 田渕 健 都立駒込病院 小児科 医長
研究協力者 高倉広充 東海大学医学部専門診療学系小児科学 助教

研究要旨

- ・日本造血細胞移植学会に登録されている先天性代謝異常疾患の移植例の一次登録データによれば、1983年から2010年までの期間に225例の先天性代謝異常疾患患者において257回の造血幹細胞移植が行われていた。疾患別にみると、ムコ多糖症95症例（I型21例、II型57例、IV型5例、VI型5例）副腎白質ジストロフィー84症例、異染性ロイコジストロフィ12症例、クラッペ病7症例などであった。
- ・先天性代謝異常疾患全体の移植後20年における全生存率は62.7%、無病生存率は58.0%であった。
- ・ドナー別では血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間臍帯血移植の間に生存率において有意の差は認められなかった。

A. 研究目的

わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血細胞移植の成績を解析し、造血細胞移植のガイドラインを作成することを研究目的とした。

初年度においては、日本造血細胞移植学会の移植データ一元化登録を用いて、わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血細胞移植の実施状況を把握するとともに、移植後の生存率について解析を行った。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会に登録されている先天性代謝異常疾患の移植症例について、田渕研究分担者がデータクリーニングと生存率の解析を行った。

生存率は全生存率 (overall survival, OS) と無病生存率 (ドナー細胞が生着して生存している率, disease free survival, DFS) を Kaplan-Meier 法により算定した。生存率の群間での有意差の検定は Log Rank

test により行った。

C. 研究結果

(1) 登録症例数と疾患別症例数

日本造血細胞移植学会に登録されている先天性代謝異常疾患の移植例の一次登録データによれば、1983年から2010年までの期間に225例の先天性代謝異常疾患患者において257回の造血幹細胞移植が行われていた。疾患別にみると、ムコ多糖症95症例（I型21例、II型57例、IV型5例、VI型5例）副腎白質ジストロフィー84症例、異染性ロイコジストロフィ12症例、クラッペ病7症例などであった。

(2) 移植種類別

ドナー別にみた移植種類別では、血縁者間骨髄移植が92件(内同胞間75件)、非血縁者間骨髄移植83件、臍帯血移植66件(内非血縁者間63件)、血縁者間末梢血幹細胞を含む移植5件(内同胞間4件)、自家骨髄移植1件(拒絶後)であった。

(3) 生着不全と再移植

生着不全(拒絶、二次生着不全を含む)は、48件見られた。初回移植後の生着不全は45件(20.0%)であり、その内20件が再移植を受けている。2回目移植後の生着不全は3件中2件が再々移植を受けている。

初回移植後の生着不全率および再移植率はそれぞれ、血縁者間骨髄移植 15.9%

(6.0%)、非血縁者間骨髄移植 14.5%

(5.7%)、臍帯血移植 32.2% (15.2%)であり、Fisher検定で臍帯血移植の生着不全率および再移植率が有意に高かった($p < 0.05$)。再移植に用いられる移植種類は、臍帯血が用いられる傾向が高かった。

(4) 生存率

先天性代謝異常疾患全体の移植後20年のOSは62.7%、DFSは58.0%であった。

(図1)

移植種類別にみると、血縁者間骨髄移植では20年後のOSが64.3%、DFSが51.0%、非血縁者間骨髄移植では20年後のOSが65.9%、DFSが66.1%、臍帯血移植では10年後のOSが70.6%、DFSが65.9%であった。(図2, 図3)

臍帯血移植の生存率が他の2群よりもやや劣る傾向があったが、3群間においてOS、DFSとも有意の差は認められなかった。

D. 考察

初年度の研究において、わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血細胞移植の実施状況と、移植種類別の生着(不全)と生存率を明らかにすることができた。

疾患別にみると、ムコ多糖症が全体の42.2%(内II型のHunter病が25.3%)、副腎白質ジストロフィーが37.3%であり、両疾患だけで全体の8割を占めていた。

ドナー別にみると、血縁者間骨髄移植が37.2%(内同胞間30.3%)、非血縁者間骨髄移植が33.6%、非血縁者間臍帯血移植が25.5%であり、生着不全率において臍帯血移植は血縁者間骨髄移植や非血縁者間骨髄移植の約2倍であり、その差は有意であった。

生存率においては、血縁者間骨髄移植と非血縁者間骨髄移植の間には差はなく、臍

帯血移植がやや劣っていたが有意差は認められなかった。

今後は二次調査のデータを基にさらに詳細な解析を行い、先天性代謝異常疾患における造血細胞移植の適応、ドナーの選択、移植結果の評価などについて明らかにして、ガイドラインの作成を行う予定である。

E. 結論

わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血細胞移植の実施状況と成績の概要を明らかにした。疾患別ではムコ多糖症と副腎白質ジストロフィーにおける移植が全体の8割を占め、ドナー別・細胞種別では血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植がほぼ同数で行われていた。

移植後の生着不全ならびに再移植率は臍帯血移植において他の移植よりも有意に高かった。生存率においては臍帯血移植が他の移植よりもやや劣っていたが、有意の差は認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 別表4

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

5. 論文発表

1. Hyodo H, Ishiguro H, Tomita Y, Takakura H, Koike T, Shimizu T, Morimoto T, Yabe H, Yabe M, Kojima S, 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 Jul;18(7):1119-27, 2012 Jan 14 [Epub ahead of print]
6. Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, Yuji K, Kusumi E, Taniguchi S, Takahashi S, Okada M, Sakamaki H, Azuma H, Takanashi M, Kodo H, Kai S, Inoue-Nagamura T, Kato K, **Kato S**. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute

- lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. **Leukemia**. 2012 Jul;26(7):1482-6doi: 10.1038/leu.2012.11. [Epub ahead of print] 2012 Jan 17.
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):340-5, 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
 8. Kanda J, Ichinohe T, **Kato S**, Uchida N, Terakura S, Fukuda T, Hidaka M, Ueda Y, Kondo T, Taniguchi S, Takahashi S, Nagamura-Inoue T, Tanaka J, Atsuta Y, Miyamura K, Kanda T. Unrelated cord blood transplantation vs related transplanatation with HLA-1 antigen mismatch in the graft-versus-host direction. **Leukemia** 2013 Feb;27(2):286-94 2012 Jul18. doi: 10.1038/leu.2012.203. [Epub ahead of print]
 9. 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 D816 mutation of KIT. **Pediatr Blood Cancer**, 2012 Dec 15;59(7):1313-6. 2012 Jul 27. Doi.10.1002/pbc24250 [Epub ahead of print]
 10. 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 Nov;107(3):513-20.
 11. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, **Kato S**. Double-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies: A multicenter phase II study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Feb 14. doi:p11: S1083-8791(13)00083-9. 10.1016/j.bbmt.2013.02.011. [Epub ahead of print]
 12. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato SI, Adachi S. PBSCT Is Associated With Poorer Survival and Increased Chronic GvHD Than BMT in Japanese Paediatric Patients With Acute Leukaemia and an HLA-Matched Sibling Donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Mar 19. doi: 10.1002/pbc.24524. [Epub ahead of print]
 13. Sakai D, Nakamura Y, Nakai T, Mishima T, **Kato S**, Grad S, Alini M, Risbud MV, Chan D, Cheah KS, Yamamura K, Masuda K, Okano H, Ando K, Mochida J. Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc. *Nat Commun*. 2012;3:1264. doi: 10.1038/ncomms2226. PMID:23232394[PubMed - in process]

H.知的所有権の取得状況（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