

- 2012; S0091-6749(12)01839-8.
2. Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwara M, Araki S, Nagasawa M, Morio T, Takagi M, Mizutani S. Irreversible Leukoencephalopathy After Reduced-intensity Stem Cell Transplantation in a Dyskeratosis Congenita Patient With TINF2 Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 ; [Epub ahead of print]
3. Fukuda S, Nanki T, Morio T, Hasegawa H, Koike R, Miyasaka N. Recurrent mitral valve regurgitation with neutrophil infiltration in a patient with multiple aseptic abscesses. *Mod Rheumatol*. 2012 ; [Epub ahead of print]
4. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott–Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 ; 10.1002/pbc.24359. [Epub ahead of print]
5. Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki J-I, Isobe M, Matsuhima K, Tsuboi R, Miyasaka N, and Nanki T. Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation. *Arthritis Rheumatism*. 2012;65:503-12.
6. Isoda T, Takagi M, Piao J, Nishii R, Masaki S, Masuda K, Ikawa T, Azuma M, Morio T, Kawamoto H, Mizutani S. Process for immune defect and chromosomal translocation during early thymocyte development lacking ATM. *Blood*. 2012;120:789-99.
7. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clinical Endocrinol*. 2012;77:628-34.
8. Nakajima K, Hayashi M, Tanuma N, Morio T. An autopsy case of polymicrogyria and intracerebral calcification with death by intracerebral hemorrhage. *Neuropathology*. 2012;32:207-10.
9. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T. Btk negatively regulates ROS production and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nature Immunol*. 2012;13:369-78.
10. Jang SH, Lim JW, Morio T, Kim H. Lycopene inhibits Helicobacter pylori-induced ATM/ATR-dependent DNA damage response in gastric epithelial AGS cells. *Free Radical Biol. Med*. 2012;52:607-15.
11. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, 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. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond–Blackfan anemia. *Blood*. 2012;119:2376-84.
12. Sato R, Iizumi S, Kim E-S, Honda F, Lee S-K, Adachi N, Koyama H, Mizutani S, Morio T. Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP-gene disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASp. *Int. J. Hematol*. 2012;95:299-310.
13. Uchida Y, Matsubara K, Morio T, Kasawaki Y, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukawya T. Acute cerebellitis and concurrent encephalitis associated with parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:427.
14. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Chae WJ, Morio T, Lee DH, Yang SH, Lee SK, Lee SK, Lee SK. Alleviation of rheumatoid arthritis by cell-transducible methotrexate upon transcutaneous delivery. *Biomaterials*. 2012;33:1563-72.
15. Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim E-S, Lee S-K, Takagi M, Mizutani S, Morio T. Transducible form of p47phox and p67phox compensate for defective NADPH oxidase activity in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease. *Biochem. Biophys. Res. Comm*.

- 2012;417:162-8.
16. Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, Morio T, Mizutani S, Brusco A, Gatti RA. Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia. *Hum Mutat.* 2012;33:198-208.
 17. Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, Morio T, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukuya T. Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother.* 2012;52:607-15.
2. 学会発表
1. Morio T. Primary Immunodeficiencies due the Defect in Signaling Molecules. 2012 KSMCB Annual Meeting. Seoul, Korea. Oct. 2012.
 2. Mitsuiki N, Oshim K, Imai K, Ohara O, Morio T, Mizutani A. Genetic Analysis For 207 Cases With Primary Immunodeficiency (PID) Consulted to A Single Center Through PID Network in JAPAN (PIDJ) in 5 Years (2007-2011). 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 3. Isoda T, Takagi M, Morio T, Kawamoto H, Mizutani S. Visualization of chromosomal translocation and early T-cell development failure in ATM deficiency. 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 4. Honma I, Imai K, Kamae C, Ishida H, Ito Y, Kojima S, Yokosuka T, Kanegane H, Morio T, Sasahara Y, Fujiwara T, Harigae H, Hashii Y, Ohara O, Nonoyama S. Clinical features and immunological abnormalities of GATA2 deficiency in JAPAN. 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 5. Wada T, Muraoka M, Toma T, Shigemura T, Agematsu K, Moriuchi H, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid detection of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry in patients with chronic granulomatous disease. 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 6. Hirata O, Tsumura M, Mizoguchi Y, Okada S, Minegishi S, Morio T, Kobayashi M. Gain-of-function mutations of STAT1 in Japanese patients with CMCD. 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 7. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, MC van Zelm, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor recombination excision circles (TREC) and Ig kappa-deleting recombination excision circles (KREC). 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 8. Mitsuiki N, Oshima K, Imai K, Ohara O, Morio T, Mizutani S. Genetic analysis for 207 cases with primary immunodeficiency (PID) consulted to a single center through PID network in Japan (PIDJ) in 5 years (2007-2011). 15th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy. Oct. 2012.
 9. Morio T. An old and new regulator of ROS production in neutrophils. Seminar of Brain Korea 21 Project for Functional Foods and Nutrigenomics. Seoul, Korea. Mar. 2012.
 10. Takada H, Ishimura M, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara O. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 2012 年 12 月 5 日-7 日 神戸
 11. Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Morio T, Hara T. A Japanese female case of Wiskott Aldrich syndrome with skewed X-Chromosome inactivation. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 2012 年 12 月 5 日-7 日 神戸
 12. 久間木 悟, 笹原 洋二, 蒲池 吉朗, 村松 秀城, 森尾 友宏, 合併 久美子, 杉田 完爾, 浦辺 智成, 高田 英俊, 土屋 滋, 原 敏郎.

- X 連鎖重症複合免疫不全症患者に対する骨髓非破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植後の B 細胞機能. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
13. 山内建, 磯田健志, 大川哲平, 手束真理, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. 高 IgM 症候群の臍帯血移植後に蔓延する骨髓球系分化障害に対してリタメゾン投与が奏功した一例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 14. 手束真理, 大川哲平, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀, 今留謙一. EB ウイルス関連血球貧食症候群の治療終了後早期再燃に対し、同胞間骨髓移植を施行した一例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 15. 遠藤明史, 渡邊健, 大川哲平, 富澤大輔, 今井耕輔, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. Chromosomally integrated HHV-6 の病原性の解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 16. 溝口洋子, 津村弥来, 平田修, 峯岸志津子, 森尾友宏, 岡田賢, 小林正夫. 機能獲得性 STAT1 変異を有する慢性皮膚粘膜カンジタ症の解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 17. 長澤正之, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 小野敏明, 青木由貴, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 森尾友宏, 水谷修紀. トロンボモジュリン- α は早期の凝固関連移植合併症死を改善する. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 18. 森尾友宏. Multivirus specific cytotoxic T-cells for post-transplant virus infection. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
 19. 佐藤裕子, 加賀美武飛, 鈴木徹臣, 山口克彦, 今井耕輔, 森尾友宏, 佐藤祐. 皮膚症状、著明な好酸球増多を契機に診断された重症複合免疫不全症の 1 例. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月 24 日-25 日 北九州
 20. 星野顕宏, 金兼弘和, 大嶋勇成, 笠井正志, 庄司康寛, 寺井勝, 今井耕輔, 森尾友宏, 宮脇利男. 重症複合免疫不全症におけるニューモシスチス肺炎と気胸について. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月 24 日-25 日
 21. 和田泰三, 村岡正祐, 東馬智子, 重村倫成, 上松一永, 森内浩幸, 森尾友宏, 谷内江昭江. 慢性肉芽腫症の病型診断における p47phox/p67phoxFACS 解析の有効性. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月 24 日-25 日 北九州
 22. 吉岡紀久子, 安富素子, 山田健太, 林仁幸子, 河北亜希子, 大嶋勇成, 和田泰三, 森尾友宏, 今井耕輔. BCG 感染症のための抗結核薬治療下で骨髓移植を施行した Wiskott-Aldrich 症候群の一例. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会 2012 年 11 月 24 日-25 日 北九州
 23. 森尾友宏. 細胞内寄生菌にたいする感染防御機構. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会(教育セミナー) 2012 年 11 月 23 日 北九州
 24. 森尾友宏. 再生医療・細胞治療領域で問題となる微生物のモニタリング. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会(シンポジウム) 2012 年 11 月 13 日-15 日 大阪
 25. Hayase T, Morimoto A, Ikeda T, Katsube N, Kawahara Y, Fukuda T, Kasii Y, Morio T, Momoi M. HLA-matched unrelated CBT without conditioning in a SCID patient with Artemis abnormality. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 19 日-21 日 京都
 26. Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Tsuchiya S, Hara T.

- Long-term B cell function after unrelated CBT using a RIC regimen in patients with X-SCID. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 19 日-21 日 京都
27. Sato T, Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Yoshida K, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Morio T, Ohga S, Ohara A, Kitoh T, Kudo K, Kojima S, Ogawa S, Hamaguchi I, Ito E. Frequent mutations in the RPS17 gene in Japanese DBA Patients. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 19 日-21 日 京都
28. 森尾友宏. ウイルス特異的 T 細胞とその維持. 第 18 回日本輸血・細胞治療学会(秋季シンポジウム) 2012 年 10 月 21 日 埼玉
29. 森尾友宏. 先天性免疫不全症および血液系腫瘍において診断の手がかりとなる皮膚病変と、診断への道筋. 第 36 回日本小児皮膚科学会学術大会(シンポジウム) 2012 年 7 月 15 日 群馬
30. 森尾友宏. Challenge for Innovation -日本初の再生医療の普及に向けて-. 第 11 回日本再生医療学会総会(パネルディスカッション) 2012 年 6 月 13 日 横浜
31. 森尾友宏. 「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について」:免疫細胞療法における指針及び治療の現状と展望. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会(シンポジウム) 2012 年 5 月 27 日 福島
32. 森尾友宏. 造血細胞移植後ウイルス感染症の診断・治療の現状と展望. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会(教育講演) 2012 年 2 月 24 日 大阪
3. その他
なし

G. 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

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—RAS の変異の種類による表現系—遺伝子系の関連に関する研究—

研究分担者 長澤 正之

(東京医科歯科大学・地域小児医療調査研究講座・教授)

研究要旨： RALD (RAS associated ALPS like disease) の病因となっているRASの変異がどのようにリンパ球機能に影響を与え自己免疫疾患が発症するかは解明されていない。またRASの変異により発症するJMMLの一部で自然寛解することが報告されている。そこでRAS変異の違いが疾患の表現系に与える影響を解析した。変異のホットスポットであるコドン12番目のグリシンをバリン、アスパラギン酸、セリンに置換した変異体を作成し、その活性を検討した。バリン、アスパラギン酸、セリンの順にGTP結合RASが多く存在し、RASの活性が高いことが明らかとなり。グリシンがセリンに変化した例で自然寛解する例が多いとする過去の報告を支持する結果となった。

A. 研究目的

RALDの原因となるRASの変異がどのようにリンパ球機能に影響を与え、自己免疫疾患が発症するかは解明されていない。松田らは造血幹細胞なしで生存するJMMLではコドン12または13のグリシン(G)がセリン(S)に変異したものが多いと報告した(*Blood*. 2007;109:5477-5480)。そこで様々な変異型RAS遺伝子を発現ベクターに組み込み、細胞に導入しその活性を検討することにより、その遺伝子変異—表現型間の関連を解析することを試みた。

B. 研究方法

コドン12または13のグリシンがセリン、バリン(V)、アスパラギン酸(D)に変異したKRAS遺伝子を作成し、293細胞に導入し、

RAS遺伝子の下流にあるRAFへの結合の特性を利用し、RAFのRAS結合ドメインを架橋したビーズで沈降することにより、GTP結合RASのみを濃縮することができる。この方法を用いて変異型毎のRASの活性を検討する。

(倫理面への配慮)

組み換えDNA実験は東京医科歯科大学組み換えDNA実験委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

KRAS G12V>G12D>G12Sの順にGTP結合RASが多く存在し、RASの活性が高いことが明らかとなった。

D. 考察

KRAS G12S は他の変異型 RAS に比較し RAS の活性が低いことが明らかとなった。この分子細胞生物学的な結果は臨床的に観察された KRAS12S 変異を持つ JMML が自然寛解する可能性が高いとする知見を支持するものであった。

E. 結論

KRAS G12S は他の変異型 RAS に比較し RAS の活性が低く、臨床的に観察される表現系を支持するものであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

18. Nagasawa M, Epstein-Barr virus associated B cell lymphoma of recipient origin during the elimination of clonally infected T cells by allogeneic stem cell transplantation. *Case Rep Transplant.* 2012;2012:164824. doi: 10.1155/2012/164824.
19. Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwarra M, Araki S, Nagasawa M, Morio T, Takagi M, Mizutani S. Irreversible Leukoencephalopathy After Reduced-intensity Stem Cell Transplantation in a Dyskeratosis Congenita Patient With TINF2 Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 ; [Epub ahead of print]
20. Nagasawa M, Aoki Y. A Pediatric Case of Systemic Lupus Erythematosus Developed 10 Years after Cord Blood Transplantation for Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Case Rep Transplant.* 2012;2012:619126. doi: 10.1155/2012/619126.

2. 学会発表

1. 長澤正之, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 青木由貴, 小野敏明, 磯田健志, 富澤大輔, 今井耕輔, 高木正稔, 梶原道子,

森尾友宏, 水谷修紀. Thrombomodulin-alpha improves the coagulation disorder associated transplantation-related mortality after allogeneic SCT. 第 74 回日本血液学会 2012 年 10 月 21 日 京都

2. 長澤正之, 大川哲平, 遠藤明史, 満生紀子, 小野敏明, 青木由貴, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 今井耕輔, 梶原道子, 森尾友宏, 水谷修紀. トロンボモジュリン- α は早期の凝固関連移植合併症死を改善する. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日 横浜
3. 長澤正之, 宮武浩子, 水谷修紀. 血液の誘電パラメータ測定を利用した新たな血栓・凝固機能検査の検討. 第 54 回日本小児血液・がん学会 2012 年 12 月 2 日 横浜
4. 田渕健, 足立壮一, 東英一, 佐藤篤, 塩原正明, 井上雅美, 菊地陽, 小林良二, 長澤正之, 森本哲, 矢部普正. 日本における小児診療チームによる造血幹細胞移植実態の年代毎の変遷. 第 54 回日本小児血液・がん学会 2012 年 12 月 1 日 横浜

G. 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

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—若年性骨髄単球性白血病における KRAS 変異の起源—

研究分担者 石井 榮一

(愛媛大学大学院医学系研究科小児科学・教授)

研究要旨： 【背景と目的】若年性骨髄単球性白血病(JMML)はKRASなどの遺伝子変異が原因となるが、その細胞起源は不明の点が多い。我々は複数の自己抗体を有するKRAS変異陽性JMML 症例で各分化段階の造血細胞におけるKRAS変異の有無を解析し、KRAS変異を有する細胞のclonal expansionと免疫異常の関連性について検討した。【症例】生後4カ月時にJMMLと診断された男児。抗核抗体などの自己抗体を認めた。【結果】骨髄単核球より抽出したDNAでKRAS遺伝子のG13D変異を認めた。末梢血と骨髄の各細胞分画でKRAS変異の有無を検討し、FLK 1+CD45-細胞(骨髄間葉系細胞)およびLin-CD34+CD38-細胞(造血幹細胞)ではその60~70%の細胞に、好中球、単球、赤芽球では90%以上の細胞にKRAS変異を認めた。B細胞やT細胞、iNKT細胞では野生型が優位であったが、少数のKRAS変異を有する細胞も存在していた。【考察】本症例は造血幹細胞より未分化なFLK1陽性の中胚葉細胞の段階でKRAS変異が生じたと考えられた。一部のリンパ球にKRAS変異により増殖能が付与されたことから自己抗体を産生するBリンパ球や自己反応性のT細胞が残存している可能性が示唆された。

A. 研究目的

各種自己抗体を有し体細胞に KRAS 変異を認めた若年性骨髄単球性白血病(JMML)症例を解析し、血液分化のいずれの段階で異常が発生したかを検討するとともに、KRAS 変異と自己抗体産生の関連について検討する。

B. 研究方法

【症例】3ヶ月の男児で反復性・難治性口腔

カンジダ症を主訴として受診。末梢血中の単球増加、肝脾腫を認め、JMML が疑われた。骨髄血より抽出した DNA の解析より KRAS 遺伝子の G13D 変異を同定し、JMML と確定診断した。検査上、抗血小板抗体、抗赤血球抗体や抗核抗体等の自己抗体を認めた。

【各血液細胞分画の解析】各細胞分画の遺伝子変異解析のために、赤血球溶血後、各細胞系列に特異的な抗体を用いて、単球、好中球、NK 細胞、T リンパ球、B リンパ球、赤芽球、FLK1+CD45-, FLK1+CD45+,

Lineage-CD34+CD38-分画を採取した。さらにそれぞれの分画を 96well プレートに single cell として分離した。その後、PCR 等を用いて KRAS 変異の有無や存在様式を詳細に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言および個人情報保護法に則り実施された。臨床検体を用いた遺伝子解析は、愛媛大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において承認を得て実施している。

C. 研究結果

造血幹細胞よりも未熟な分化段階である FLK1 陽性細胞に KRAS 遺伝子の G13D 変異を認めた。またリンパ球分画を含む解析した全ての造血細胞分画で G13D 変異を検出した。しかし single cell を用いた解析では、G13D 変異を有する細胞の割合は細胞分画によって異なっており、JMML の腫瘍細胞分画に属すると思われる単球や好中球、赤芽球では 90%以上の細胞が KRAS 変異を有していたのに対して、B リンパ球では 50%以下、T リンパ球では 30%以下であった。また KRAS 遺伝子の野生型アレルを欠失し、変異アレルのみを有した細胞も認められた。FLK1 陽性細胞からの血管形成における KRAS 変異の影響を検討するために、HUVEC を用いた tube formation assays を行ったが、KRAS の野生型と G13D 変異のいずれを導入した細胞でも血管様構造の形成に差は認めなかった

D. 考察

今回の解析によると造血幹細胞より未分化な FLK1 陽性細胞に KRAS 遺伝子変異が発生する音により、造血幹細胞を含むその下流のすべての細胞分画に KRAS 変異が存在していた。これにより、T リンパ球、B リンパ球、NK 細胞に遺伝子変異が生じ、自己抗体の産生系が刺激された可能性があると考えられた。一方 KRAS 遺伝子変異が FLK1 陽性細胞に生じても血管内皮細胞の血管形成能には影響しないため、JMML では血管

系の異常を伴わないと思われた。そのため臨床的にも血管系の異常を伴わないと思われた。

E. 結論

自己抗体を有する JMML 症例で KRAS G13D 変異が FLK1 陽性細胞に存在することを明らかにした。そのためリンパ球を含む全ての血液細胞に KRAS 変異が存在し、自己抗体を産生する異常な B リンパ球のクローンの生存を引き起こしたと考えられた。経過中に KRAS 遺伝子の野生型アレルが消失することは JMML の病勢の進行を示唆している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Masanori Nishi, Minenori Eguchi-Ishimae, Zhouying Wu, Wen Ming, Hidehiko Iwabuki, Sanae Kawakami, Hisamichi Tauchi, Takeshi Inukai, Kanji Sugita, Yuhei Hamasaki, Eiichi Ishii, Mariko Eguchi (2012) Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements. *Leukemia* 2013 Feb;27(2):389-97.

2. 学会発表

1. 石前峰斉、江口真理子、石井榮一、Developmental impact of MLL-AF4 fusion gene on early hematopoietic stem cells. 第 74 回日本血液学会、2012 年 10 月、京都
2. 八木千裕、石前峰斉、河上早苗、田内久道、徳田桐子、江口真理子、石井榮一、岡田 賢、小林 正夫、X-linked chronic granulomatous disease in a young female due to skewed inactivation of the X-chromosome. 第 74 回日本血液学会、2012 年 10 月、京都
3. 徳田桐子、江口真理子、石前峰斉、河上早苗、本田美里、田内久道、石井榮一、G13D KRAS mutation was found in Flk-1-positive cells in a case of JMML. 第 73 回日本血液学会、2011 年 10 月、

名古屋

4. 河上早苗、徳田桐子、田内久道、本田美里、石前峰齊、江口真理子、石井榮一、2 回目の同種造血幹細胞移植後にドナー細胞の二次性 MDS を発症した再発乳児 ALL の一例. 第 73 回日本血液学会、2011 年 10 月、名古屋

G. 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

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—既存の遺伝子変異を有さない典型的自己免疫性リンパ増殖症候群の一例—

研究分担者 金兼 弘和（富山大学附属病院小児科・講師）

Yang Xi （富山大学大学院医学薬学研究部小児科学・大学院生）

研究要旨：自己免疫リンパ増殖症候群（autoimmune lymphoproliferative syndrome : ALPS）は、Fasを介するアポトーシス経路の異常により、リンパ球のホメオスタシスに異常をきたす疾患である。FAS遺伝子の生殖細胞変異を伴うALPS-FAS（60-70%）、体細胞変異を伴うALPS-sFAS（10%）、FASLG遺伝子の変異によるALPS-FASLG（<1%）、カCASP10遺伝子の変異によるALPS-CASP10（2-3%）に分類されるが、遺伝子変異の特定できないもの（ALPS-U）も20-30%存在する。今回典型的ALPSでありながら、既存の遺伝子変異が同定されず、ALPS-Uと考えられる一例を経験したので、報告する。

A. 研究目的

自己免疫リンパ増殖症候群（autoimmune lymphoproliferative syndrome : ALPS）は、Fasを介するアポトーシス経路の異常により、リンパ球のホメオスタシスに異常をきたす疾患である。6か月以上続く慢性非悪性非感染性リンパ増殖症および末梢血におけるCD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ +T細胞（double negative T cells : DNT細胞）の増加によって臨床診断される。原因遺伝子のほとんどはFAS遺伝子の生殖細胞または体細胞の変異であるが、一部FASLGならびにCASP10変異によるものもある。今回典型的ALPSでありながら、FAS, FASLG, CASP10変異が同定されない一例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例は2歳女児である。5か月時に発熱、汎血球減少、肝機能障害を主訴にY大病

院に入院となった。肝脾腫、凝固線溶系の異常を認め、ステロイドならびにシクロスポリンAの投与にて速やかに解熱し、プレドニゾロン内服にて退院となった。プレドニゾロンの減量に伴い、血小板低下を認め、肝脾腫は持続し、高IgG血症にも気づかれ、ALPS疑いで当大学に検査依頼があった。

患者家族から文書による同意を得て、ヘパリン加静脈血を採取した。単核球に分離後、DNTを含むリンパ球サブセットを行い、残りの単核球から活性化リンパ球を樹立後した。抗Fas抗体で刺激し、Annexin V染色にてリンパ球のアポトーシスを評価した。またバツフィーコートからDNAを抽出し、FAS, FASLG, CASP10遺伝子解析を行った。さらに単核球から磁気ビーズ法にて濃縮したDNT細胞からDNAを抽出し、FAS遺伝子解析を行った。

（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、患者個人情報の保護について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

リンパ球サブセットにて DNT 細胞は 6.5% (正常は 1.5% 以下) と増加し、肝脾腫、血球減少などの臨床症状と考え併せ、ALPS と診断した。しかし活性化 T 細胞におけるアポトーシスは健常者と同程度に観察され、ALPS-FAS は否定的であった。FAS はもちろんのこと FASLG, CASP10 遺伝子解析を行ったが、いずれも変異は同定されなかった。そこで FAS 体細胞変異による ALPS-sFAS の可能性を考え、純化した DNT 細胞における FAS 遺伝子解析を行ったが、変異は同定できなかった。現在、全エクソンシーケンスによる網羅的遺伝子解析を行っているところである。

なお患児は現在プレドニゾン 3mg, ミコフェノール酸モフェチル 250mg 内服にてコントロールされている。

D. 考察

非悪性リンパ増殖症、免疫抑制剤に依存する自己免疫性血球減少、高 IgG 血症ならびに DNT 細胞の増加から典型的 ALPS と診断される。わが国においては約 20 例の ALPS-FAS と 1 例の ALPS-sFAS が同定されているが、ALPS-FASLG ならびに ALPS-CASP10 の報告はこれまでない。自験例ではアポトーシスの異常は認められず、ALPS-FASLG, ALPS-CASP10, ALPS-sFAS の可能性が考えられたが、いずれも否定的であった。現時点では ALPS-U に分類されるが、何らかの遺伝的背景を有する可能性があるため、患者家族から同意を得て、本人ならびに両親の全エクソンシーケンスを行っているところであり、その解析結果が待たれる。また ALPS の遺伝子解析においては体細胞変異も少なからず存在するため、従来のサンガー法によるシーケンスよりも次世代シーケンサーを利用したアンブリコンシーケンスの方が適していると思

われ、現在準備中である。

E. 結論

臨床症状と DNT 細胞増加から ALPS と診断したが、既存の遺伝子変異はなく、ALPS-U と考えられる一例を経験した。現在全エクソンシーケンスにより新奇遺伝子変異を探索中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanegane H, Yang X, Zhao M, Yamato K, Inoue M, Hamamoto K, Kobayashi C, Hosono A, Ito Y, Nakazawa Y, Terui K, Kogawa K, Ishii E, Sumazaki R, Miyawaki T. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 488-493.
2. Otsubo K, Horie S, Nomura K, Miyawaki T, Abe A, Kanegane H. Acute promyelocytic leukemia following aleukemic leukemia cutis harboring NPM/RARA fusion gene. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59: 959-960.
3. Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, Kawashima H, Kato F, Fujiwara S, Yachie A, Zhao X, Miyawaki T, Kanegane H. 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.* 2012; 3: 1.
4. Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hanamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K., Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, Miyawaki T. Clinical and Genetic Characteristics of XIAP Deficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2012; 32: 411-420.
5. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee ES, 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.* 2012; 13: 369-378.
6. Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohta K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A. Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic Escherichia coli O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine.* 2012; 60: 694-700.
 7. Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nunoi H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O. A dual reporter splicing assay using Halo Tag-containing proteins. *Curr Chem Genomics* 2012; 6: 27-37.
 8. Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T. Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis. *Int J Hematol.* 2012; 95: 692-696.
 9. Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Rezaei N. Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of micro heavy chain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22: 78-79.
 10. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Wada T, Yachie A, Imai K, Ariga T, Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: E29-E32.
 11. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S.; Japan LCH Study Group. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol.* 2013; 97: 103-108.
 12. Nomura K, Hoshino A, Miyawaki T, Hama A, Kojima S, Kanegane H. Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60: 885-886.
 13. Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, Morio T, Candotti F, Yachie A. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 587-590.
 14. Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmberg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Bleesing JJ, Filipovich AH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood.* 2013; 121: 877-883.
 15. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 121: In press
 16. 星野顕宏, 金兼弘和, 西田直徳, 野村恵子, 大賀正一, 宮脇利男. 抗菌薬投与により治癒し得た再発性肝膿瘍を合併した慢性肉芽腫症の一例. *小児感染免疫* 2012; 24: 175-179.
 17. 道野淳子, 中出祥代, 佐竹伊津子, 西野主真, 安村 敏, 芳村直樹, 野村恵子, 金兼弘和. 重症複合免疫不全症 2 例における同種骨髄細胞移植後のキメラズム解析. *日本輸血細胞治療学会誌* 2012; 58: 704-709.
2. 学会発表
 1. Kanegane H, Nomura K, Hoshino A, Miyawaki T. Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with late-onset

- adenosine deaminase deficiency. The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
2. Miyawaki T, Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Nonoyama S, Ariga T, Bexon M, Rojavin M, Kobayashi M, Hara T. Efficacy and safety of Hizentra, a subcutaneous immune globulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
 3. Nishida N, Yang X, Kanegane H, Sanayama K, Goi K, Sugita K, Kato K, Miyawaki T. X-linked dysgammaglobulinemia caused by hypomorphic XIAP mutation. The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
 4. Honma K, Imai K, Kamae C, Ishida H, Ito Y, Kojima S, Yokosuka T, Kanegane H, Morio T, Sasahara Y, Fujiwara T, Harigae H, Hashii Y, Ohara O, Nonoyama S. Clinical features and immunological abnormalities of GATA2 deficiency in Japan. The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
 5. Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarstrom Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor recombination excision circles (TREC) and Ig kappa-deleting recombination excision circles (KREC). The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
 6. Takada H, Ishimura M, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nation-wide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: 2008. The 15th biennial meeting of the European Society of Immunodeficiencies, 2012, Florence, Italy.
 7. Marsh R, Rao K, Satwani P, Lehmborg K, Muller I, Fisher A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis D, Douglas D, Amrolia P, Veys P, Jordan MB, Kumar AR, Bleesing JJ, Filipovich AH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: Survival outcomes of 19 patients. 2012 Annual meeting primary immune deficiency diseases north American conference, 2012, Chicago, USA.
 8. Kanegane H, Yang X, Nishida N, Ishii E, Miyawaki T. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) and type2 (XIAP deficiency) in Japan. The 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2012, London, UK.
 9. Marsh R, Rao K, Satwani P, Lehmborg, Muller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis D, Dimmock D, Casper J, Douglas D, Henry M, Amorolia P, Veys P, Kumar A, Jordan M, Bleesing J, Filipovich AH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: An international survey reveals poor outcomes. The 28th Annual Meeting of the Histiocyte Society, 2012, London, UK.
- G. 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

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—若年性骨髄単球性白血病および類縁疾患における網羅的ゲノム解析—

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： 自己免疫性リンパ球増殖症候群(ALPS)は、アポトーシスの障害によりリンパ球の増殖を来し、肝脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫疾患を来す難治性の疾患である。一方、RAS変異を造血細胞に有し、ALPSおよび若年性骨髄単球性白血病(JMML)類似の症状を呈する疾患群は、RAS associated ALPS like disease (RALD)と呼ばれる。RALDはALPSと異なり、FAS経路の異常はみられないが、臨床的にJMMLやALPSとオーバーラップする点が多く、これらの鑑別は困難なことが多い。そこで本年度は、ALPS、RALDおよびJMMLの分子病態を解明するために、JMML類似の造血器疾患28検体につき、Affymetrix® GeneChip® 250K NspIアレイおよびAgilent 社DNA microarrayを用いて、腫瘍細胞に生じているゲノムコピー数の変化について高精度な網羅的解析を行った。その結果、全体として、JMMLおよび類縁疾患でゲノムコピー数の変化は少ない傾向にあり、ゲノムコピー数の変化そのものの発がんへの関与は低いものと思われた。また、7番染色体以外にも12番染色体短腕のヘテロヘ都合性の消失(LOH)が複数の症例間で重複した変異として検出され、これらに領域に存在する遺伝子が分子病態に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性リンパ球増殖症候群 Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) は、細胞死(アポトーシス)の障害により、リンパ球の異常増殖、肝脾腫、リンパ節腫脹、自己免疫疾患など多彩な症状を呈する難治性疾患である。原因として、FAS経路、FASL、CASPASE-10の異常が判明している。ALPS および若年性骨髄単球性白血病(JMML)類似の症状を呈する RAS

associated ALPS like disease (RALD)は、ALPSと異なり FAS 経路の異常はみられないが、臨床的に若年性骨髄単球性白血病(JMML)や ALPS とオーバーラップする点が多く、これらの鑑別は困難なことが多い。またこれらの疾患の分子病態の相違は十分解明されていない。そこで、本年度は、ALPS、RALD および JMML の分子病態を解明するために、JMML 類似の造血器疾患28検体を用いて、Affymetrix® GeneChip® 250K NspI アレイおよび Agilent 社 DNA microarray による詳細

なゲノムコピー数の解析を行った。

B. 研究方法

材料としては、JMML 類似の臨床症状を呈する症例の骨髓より抽出した DNA と RNA を用いた。GenChip 250K/500K アレイの Output を CNAG/AsCNAR を用いて、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。UPD は増幅や欠失と同様にがん関連遺伝子と協調して発がんに関与することが知られている。Human genome 24 array は、DNA の増幅を行うことなく、コピー数の異常を高解像度で解析できるツールであり、236,000 以上のコード領域および非コード領域をカバーしている。両社のアレイを組み合わせることで各疾患の標的分子の同定を試みた。

(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

解析した 28 検体のうち、17 検体で何らかのゲノムコピー数の変化を検出したが、11 例では明らかなゲノムコピー数の異常は検出されなかった。ゲノムコピー数の異常個所としては、全体として 11 か所であり、他の造血器腫瘍と比べて著しく少ない傾向にあった。3 例で染色体 7 番の微細欠失および UPD を検出した。このうち 1 例の 7 番の微細欠失は、Affymetrix® GeneChip® 250K NspI アレイでは検出不能であったが、Agilent 社 DNA microarray により検出が可能であった。7 番染色体の共通欠失領域内

には唯一 FLJ45974 遺伝子が存在することが判明した。また、7 番染色体以外に重複したゲノムコピー数の異常としては 12 番染色体短腕(12p)の Loss of heterozygosity(LOH)が見出された。2 例の LOH のうち 1 例はコピー数の異常を伴わない LOH、いわゆる UPD であった。12p の共通欠失領域内には複数の遺伝子が存在することが明らかとなったが、アポトーシス関連遺伝子である BCL2L14 および RNA スプライシング関連分子である DDX47 が存在することが明らかとなった。

D. 考察

今回の網羅的ゲノムコピー数の解析により、JMML および類似の造血器疾患では、ゲノムコピー数の異常が他の造血器腫瘍と比べて、著しく少ない傾向であった。これは過去の報告とも合致しており、この群の特徴の一つと言える。11 例では、何のゲノムコピー数の異常も検出されなかったが、これらの腫瘍に関しては、正常細胞の混入による偽陰性の可能性も考えられた。7 番染色体の微細欠失に関しては、1 例において Affymetrix® GeneChip®アレイでは検出不能であった欠失が、Agilent 社 DNA microarray では検出可能であったことから、詳細なゲノムコピー数の解析には、異なる手法のアレイを組み合わせることが有用と考えられた。7 番染色体の共通欠失領域内には唯一、non-coding RNA をコードする FLJ45974 が存在することから、この遺伝子が、一部の JMML および類縁疾患の発症に関与している可能性が示唆された。さらに、2 例に重複していた 12p の共通 LOH 領域内にアポトーシス関連遺伝子である BCL2L14 および RNA スプライシング関連分子である DDX47 が存在することが明らかとなり、これらの遺伝子の病態への関与も示唆された。

E. 結論

JMML および類縁疾患において、ゲノムコピー数の頻度は低い傾向にあり、pinpoint な遺伝子変異もしくはエピジェネティックな変化が発症に関与している可能性が示唆された。また 7 番染色体に存在する FLJ45974、および 12p の共通 LOH 領域内

存在する BCL2L14 および DDX47 が候補標的分子である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, Park M-J, Hayashi Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. (in press)
2. Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Science* (in press)
3. Tumurkhuu M, Saitoh M, Takita J, Mizuno M, Mizuguchi M. A novel SOS1 mutation in Costello/CFC syndrome affects signaling in both RAS and PI3K pathways. *J Recept Signal Transduct*. (in press)
4. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* (in press)
5. Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K. Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. *J Pediatr*. (in press)
6. Mori M, Hiwatari M, Takita J, Ida K, Kawaguchi H. Successful syngeneic PBSC transplantation for a patient with refractory Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 48: 312-13, 2012
7. Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R. The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Dec 13. [Epub ahead of print]
8. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A, Sasahara Y, Kawa K, Yabe H, Sakamaki H, Suzuki R, Kato K. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant*. 47:1307-11, 2012
9. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Novel splicing-factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 26:1879-81, 2012
10. 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*. 31:4667-76, 2012
11. 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*. 156:672-4, 2012
12. 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*. 16:180-2, 2012
13. 苗代 有鈴, 三浦 健一郎, 張田 豊, 本村 あい, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明, 宇於崎 宏, 五十嵐 隆: 骨髄移植後血栓性微小血管症の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 32: 195-197, 2012
14. 設楽 佳彦, 井田 孔明, 細井 洋平, 大久保 淳, 伊藤 直樹, 五石 圭司, 滝田 順子, 菊地 陽, 五十嵐 隆: 一般小児病棟でターミナルケアを行った新生児頭蓋内未熟奇形腫の 1 例. 日本小児科学会雑誌 116 巻:1886-1891, 2012

15. 滝田 順子：小児血液・がんにおける分子標的療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 49:429-430, 2012
 16. 滝田 順子：神経芽腫における ALK pathway の解析とその阻害剤. 日本小児血液・がん学会雑誌. 49:431-437, 2012
 17. 滝田 順子：【造血器腫瘍の新たな分子病態とその臨床的意義】白血病、MDS における IDH1/2 変異の分子病態と臨床的意義(解説/特集). 血液内科(2185-582X)64 巻 2 号 Page133-138(2012.02)
2. 学会発表
1. Hiwatari M, Takita J, Nishimura R, Okubo J, Oki K, and Ogawa S. Mutational analysis for IDH1 and IDH2 in pediatric leukemia. AACR Annual Meeting 2012
 2. Nishimura R, Takita J, Yoshida K, Shiraishi Y, Hoshino N, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Igarashi T, Ogawa S: Whole-exome sequencing of advanced neuroblastomas. Advances Neuroblastoma Research Conference, Toront, June 18 - 21, 2012
 3. Nishimura R, Takita J, Yoshida K, Shiraishi Y, Okubo J, Hoshino N, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Igarashi T, Ogawa S: Whole-exome sequencing of advanced neuroblastomas using next-generation sequencer. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research, May 17-19, 2012, Seoul
 4. Hoshino N, Takita J, Okubo J, Nishimura R, Igarashi T, Ogawa S: Genetic alterations of RET proto-oncogene in neuroblastoma. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research, May 17 -19, 2012, Seoul
 5. 半谷 まゆみ, 渡邊 健太郎, 塩澤 亮輔, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明：多発骨病変を呈し診断に難渋した再発 ALL の 1 例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 6. 藤野 修平, 三浦 健一郎, 張田 豊, 磯島 豪, 竹内 正人, 木村 有希, 滝田 順子, 北中 幸子, 五十嵐 隆：体重増加不良を契機に診断した先天性腎性尿崩症の 1 例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 7. 苗代 有鈴, 樋渡 光輝, 塩澤 亮輔, 本村 あい, 滝田 順子, 井田 孔明, 川嶋 寛, 赤羽 正章, 河野 博隆, 高澤 豊, 五十嵐 隆：Kasabach-Merritt syndrome を呈した Kaposiform hemangioendothelioma の 1 例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 8. 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明, 杉山 正彦, 岩中 督, 三上 信太郎, 椎名 秀一郎, 高澤 豊, 五十嵐 隆：初発時に肝転移を認めた腎細胞癌 stage 4 の 1 例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 9. 塩澤 亮輔, 本村 あい, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明, 五十嵐 隆：造血幹細胞移植を併用した大量化学療法により寛解を維持している胸膜肺芽腫の 2 例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 10. 本村 あい, 樋渡 光輝, 竹内 正人, 滝田 順子, 井田 孔明, 五十嵐 隆：Francisella Philomiragia による肝脾膿瘍のため死亡した慢性肉芽腫症の 10 歳男児例, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 11. 星野 論子, 滝田 順子, 西村 力, 大久保 淳, 真田 昌, 白石 友一, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川 誠司, 五十嵐 隆：神経芽腫におけるポリコーン群たんぱく質の網羅的ゲノム解析, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 12. 大久保 淳, 滝田 順子, 西村 力, 星野 論子, 吉田 健一, 白石 友一, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川 誠司, 五十嵐 隆：次世代シーケンサーを用いた Ewing 肉腫のエクソーム解析, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 13. 西村 力, 滝田 順子, 吉田 健一, 白石 友一, 大久保 淳, 真田 昌, 林 泰秀,

- 宮野 悟, 小川 誠司, 五十嵐 隆: 次世代シーケンサを用いた神経芽腫のエクソーム解析, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
14. 滝田 順子, 西村 力, 大久保 淳, 吉田 健一, 星野 倫子, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川 誠司, 五十嵐 隆: 先端的ゲノムスキニングを用いた難治性小児固形腫瘍における標的分子の探索, 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012 年 4 月 20 日～22 日
 15. 中田 雄一郎, 長町 安希子, 上田 健, 山崎 憲政, 仙谷 和弘, 稲葉 俊哉, 滝田 順子, 小川 誠司, 本田 浩章: 活性化 ALK は増幅した MYCN と協調して神経芽腫細胞腫瘍発症に関与する. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 16. 倉田 盛人, 後飯 塚僚, 北村 大介, 滝田 順子, 林泰秀, 北川 昌伸, 中村 卓郎: BLNK 欠損 preB-ALL と B 細胞分化における C/Ebpb の働き. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 17. 星野 倫子, 西村 力, 奥野 友介, 樋渡 光輝, 永田安伸, 吉田 健一, 真田 昌, 白石 友一, 宮野 悟, 林泰秀, 小川 誠司, 滝田 順子: 神経芽腫におけるエピジェネスティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 18. 柴 徳生, 吉田 健一, 奥野 友介, 白石 友一, 田中洋子, 永田安伸, 滝田 順子, 荒川 浩一, 伊藤 悦朗, 真田 昌, 宮野 悟, 小川 誠司, 林泰秀: 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 19. 大西 伸幸, サンペトラオルデア, 杉原 英志, 清水孝恒, 滝田 順子, 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における活性化型 ALK 誘導発がんメカニズム. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 20. 関 正史, 西村 力, 奥野 友介, 白石 友一, 千葉 健一, 田中 洋子, 吉田 健一, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野悟, 小川 誠司, 滝田 順子: 次世代シーケンサーによる再発肺芽腫のエクソーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 21. 西村 力, 吉田 健一, 白石友一, 奥野 友介, 千葉健一, 田中 洋子, 佐藤 悠佑, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野悟, 小川 誠司, 滝田 順子: SNP アレイとエクソーム解析を用いた横紋筋肉腫の初発・再発／転移巣のクローン比較. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 22. 樋渡 光輝, 西村 力, 吉田 健一, 白石 友一, 奥野友介, 大久保 淳, 永田 安伸, 五十嵐 隆, 宮野 悟, 林泰秀, 小川 誠司, 滝田 順子: 次世代シーケンサーを用いたユーイング肉腫発生の分子生物学的検討. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 23. 中澤 温子, 大喜多 肇, 田中 祐吉, 中川原 章, 滝田 順子, 家原 知子, 田尻 達郎, 池田 均, 秦 順一: 神経芽腫における ALK 発現と国際神経芽腫病理分類との関連. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日～21 日
 24. 加藤 啓輔, 吉見 愛, 中尾 賭 朋平, 小林 千恵, 滝田 順子, 柏井 良文, 清河 信敬, 小池 和俊, 土田 昌宏: 骨髄球系抗原陽性 T 細胞型急性リンパ性白血病より樹立された細胞株 ICH-TALL-1 ならびに ICH-TALL-2 の解析, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
 25. 関 正史, 西村 力, 星野 子, 奥野 友介, 白石 友一, 吉田 健一, 千葉 健一, 田中 陽子, 真田 昌, 加藤 啓輔, 土田 昌宏, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川 誠司, 滝田順子: 先端的ゲノム解析技術を用いた胸膜肺芽腫における発症分子機構の解明, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日

～12 月 2 日

26. 柴 徳生, 吉田 健一, 奥野 友介, 白石 友一, 加藤元博, 大木 健太郎, 朴 明子, 金澤 崇, 工藤 寿子, 滝田 順子, 加藤 啓輔, 荒川 浩一, 伊藤 悦朗, 花田 良二, 真田 昌, 小川 誠司, 林 泰秀: 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
27. 半谷 まゆみ, 渡邊 健太郎, 塩澤 亮輔, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明: 多発骨病変を呈し診断に難渋した再発急性リンパ性白血病の一例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
28. 安井 直子, 康 勝好, 関 正史, 加藤 元博, 滝田 順子, 佐藤 亜以子, 小川 誠司, 磯部 清孝, 森 麻希子, 秋山 康介, 荒川 ゆうき, 林 真由美, 岸本 宏志, 清河信敬, 花田 良二: AML に急性転化し死亡した K-RAS 変異を伴う JMML の一例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
29. 鈴木 完, 塩澤 亮輔, 滝田 順子, 工藤 宏樹, 小西健一郎, 魚谷 千都絵, 石丸 哲也, 寺脇 幹, 吉村 眞, 杉山 正彦, 小室 広昭, 岩中 督: 再発巣摘出, 術後化学療法, 自己末梢血幹細胞移植を経て再々発なく経過している胸膜肺芽腫の 1 例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
30. 星野 論子, 西村 力, 奥野 友介, 永田 安伸, 吉田健一, 真田 昌, 白石 友一, 林 泰秀, 宮野 悟, 岩中督, 小川 誠司, 滝田 順子: 神経芽腫におけるエピジェネティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
31. 関 正史, 西村 力, 星野 論子, 島村 徹平, 宮野 悟, 永江 弦太, 油谷 浩幸, 林 泰秀, 小川 誠司, 滝田順子: 神経芽腫における網羅的メチル解析, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
32. 塩澤 亮輔, 中野 克俊, 滝澤 慶一, 半谷 まゆみ, 柿本 優, 渡邊 健太郎, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明: 当院で経験した再発 T-ALL の 5 例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
33. 樋渡 光輝, 柿本 優, 太田 英仁, 塩澤 亮輔, 渡邊健太郎, 滝田 順子, 井田 孔明: 消化管 GVHD に対して経口ベクロメタゾン製剤を投与した骨髄異形成症候群の 1 例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
34. 渡邊 健太郎, 塩澤 亮輔, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 杉山 正彦, 絹谷 清剛, 井田 孔明, 岩中 督: 集学的治療に抵抗性で胆癌状態のまま小康状態を保っている進行神経芽腫の 2 例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
35. 滝澤 慶一, 塩澤 亮輔, 渡邊 健太郎, 樋渡 光輝, 滝田 順子, 井田 孔明: 経過に相違を示した 3 例から考察する Kaposiform hemangioendothelioma の治療戦略, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
36. 西村 力, 吉田 健一, 白石 友一, 奥野 友介, 星野論子, 関 正史, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川 誠司, 滝田 順子: 次世代シーケンサーと SNP アレイを用いた横紋筋肉腫 3 例における初発／再発・転移巣の比較, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日
37. 高橋 寛吉, 加藤 元博, 関 正史, 磯部 清孝, 安井直子, 森 麻希子, 秋山 康介, 康 勝好, 岸本 宏志, 内田 広夫, 滝田 順子, 佐藤 亜以子, 小川 誠司, 花田 良二: FGFR1 および PRDM14 の増幅を認めた rhabdomyosarcoma の一例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜,

2012 年 11 月 30 日～12 月 2 日

38. 才田 謙, 松岡 大輔, 塚原 孝典, 野田 俊輔, 日高 義彦, 上條 祐司, 三浦 健一郎, 滝田 順子, 五十嵐 隆, 小池 健一: CLCN5 遺伝子変異を認めた同一家系内の Dent 病の 2 例. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会, 東京, 2012 年 6 月 29 日～6 月 30 日.
39. 金子 英雄 内田 靖, 大西 秀典, 深尾 敏幸, 谷内江 昭宏, 清河 信敬, 滝田 順子, 山崎 直也, 田内 久道, 近藤 直実: 本邦における Bloom 症候群の実態調査. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪, 2012 年 9 月 15 日～9 月 16 日.
40. 三浦 健一郎, 張田 豊, 高橋 和浩, 滝田 順子, 五十嵐 隆: 染色体劣性遠位尿管性アシドーシスの臨床像と遺伝子変異の解析. 第 55 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, 2012 年 6 月 1 日～6 月 3 日
41. 倉田 盛人, 菅野 陽平, 高原 智子, 後飯塚 僚, 北村 大介, 滝田 順子, 林 泰秀, 北川 昌伸, 中村 卓郎; preB 細胞性リンパ性白血病(preB-ALL)発症における BLNK と C/EBP β の協調作用. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 2012 年 4 月 26 日～4 月 28 日.

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

3. 講演

1. 滝田順子: 神経芽腫における標的分子の同定とその臨床応用. 中日国交正常化 40 周年記念小児科研究会, 6 月 14 日, 北京
2. 滝田順子: 次世代シーケンサーを用いた小児固形腫瘍における標的分子の探索. 第 23 回小児固形腫瘍研究会, 10 月 12 日, 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)