

小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究と シームレスなガイドライン作成 （H24 - 難治等(難) - 一般 - 037）

研究代表者 田口 智章 国立大学法人九州大学医学研究院 教授

研究目的

消化器系の希少難治性疾患群は、ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む、以下H類縁と略す）、先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫、顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る長期的な経過をたどるものが多い。したがって胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期から成人までシームレスな診療が提供できるような、的確な分類に基づく重症度の階層化や診断基準や治療指針を提供するガイドラインの作成が急務とされている。

この研究では、初年度に関連学会を基盤とした全国調査の準備を整え文献的考察を行い、次年度に全国調査の実施と症例の集積と分析を行い、疾患別に重症度による新分類を提唱し、小児から成人へのトランジションを考慮に入れたシームレスな医療を提供できる診断基準の作成を行う。さらにすでに登録制度が確立されている胆道閉鎖症をモデルとして、他の疾患の登録システムを発足し、中長期的な追跡調査が可能な登録体制を構築することを目的とする。

研究方法

消化器系の希少難治性疾患群である、(1)H類縁（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む）、(2)先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、(3)乳幼児巨大肝血管腫、(4)腹部リンパ管腫、(5)顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍各疾患の5つの疾患群に分類し全数把握と診断法と治療に関する調査研究を実施する。

本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、本疾患群をとり扱っている関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患iPS細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。病理は特にH類縁、新生児胆汁うっ滞、胎児診断は胆道閉鎖、新生児胆汁うっ滞症候群、乳幼児巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫。iPS細胞の作成はHおよびH類縁に限定してスタートし可能であれば他の疾患にも広げる。

研究結果

1) H類縁

一次調査で集計した353例の二次調査を督促し、ほぼ全例のデータが集まった。症例数からCIPS

とCongenital Hypoganglionosisが二大疾患であることが判明。さらに二次調査の結果から予後はHypoganglionosisとMMIHSとCIIPSが不良であり、ImmaturityとINDとSegmental DilatationとIASAは良好であった。グループ会議を開催し、それぞれの診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

2) 新生児胆汁うっ滞

胆道閉鎖症についてオンライン登録への移行を計画し準備を行った。また現状にあった疾患分類の改定のためグループ会議を開催。非胆道閉鎖胆汁うっ滞について実態調査を行うべく各学会の認可を得た。胆道閉鎖症および先天性胆道拡張症の診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

3) 巨大肝血管腫

肝血管腫に対する全国調査の準備をすすめ周産期領域まで拡大して調査を行った。ガイドライン作成にむけた文献調査・観察研究を進め、診断基準と重症度分類を研究班としてまとめた。

4) 腹部リンパ管腫

前身の「リンパ管腫研究班(平成21-23年度)」の調査結果の見直し、Web登録システムを構築し登録を進めるとともに問題点の洗い出しを行い、腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定を行った。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らなかった。

5) 小児顕微鏡的大腸炎、他

当該希少難病の認知が医療者になく邦文成書にも記載がないのが現状であることが明らかになった。さらに症例の全国調査を実施。10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。現在、小児症例の希少性から、成人の診断基準案を採用しているため今後の症例の蓄積が重要である。

a) 病理学的検討

H類縁の免疫組織化学染色に関して、胎児期から成人期にかけての正常回腸を用いて、腸管神経叢の経時的変化と、適切な抗体を選別し、Hypoganglionosisの病理診断基準を作成した。

b) 胎児診断例の検討

各疾患の胎児診断・治療の実態を把握するため、研究班の施設での症例検討と文献的考察を行った。とくに胆道拡張症と胆道閉鎖症の鑑別について文献評価を行った。

c) 疾患特異的iPS細胞作成

H病の1家族例3名より血液を採取し、エピソーマルベクターを用いてiPS細胞を樹立しゲノムDNAを網羅的に解析。さらに神経堤細胞へと分化誘導しその遊走能・分化能を比較。

結論

5つの疾患別グループおよび3つの横断的グループに学会が関連性を保ちながら、全国調査をすすめ、疾患別の診断基準、重症度分類を研究班として作成することができた。また長期的展望に立って疾患登録と長期フォローアップ体制の構築、患者会との連携や希少疾患に対する患者家族会の立ち上げへの支援、病因解明と新規治療法の開発に向けた疾患特異的iPS細胞の樹立の研究に着手した。今後、これらの希少難病に対する治療方針を含めたガイドラインの作成が次の課題である。

分担研究者

中島 淳 横浜市立大学附属病院 消化器内科 教授
松藤 凡 鹿児島大学大学院 小児外科 教授
村永 文学 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 医療情報部 講師
虫明聡太郎 近畿大学医学部奈良病院 小児科 教授
春間 賢 川崎医科大学 消化管内科 教授
松橋 信行 東京医療保健大学 臨床教授
福土 審 東北大学大学院医学系研究科 行動医学・東北大学病院心療内科 教授
窪田 昭男 和歌山県立医科大学 第2外科(消化器・内分泌・小児外科) 学長特命教授
福澤 正洋 地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健医療総合医療センター 総長
濱田 吉則 関西医科大学附属枚方病院 小児外科 教授
増本 幸二 筑波大学医学医療系 小児外科 教授
八木 實 久留米大学医学部 外科学講座小児外科学部門 主任教授
渡邊 芳夫 あいち小児保健医療総合センター 小児外科 副センター長
山高 篤行 順天堂大学医学部附属順天堂医院 小児外科 主任教授
家入 里志 九州大学大学病院 小児外科 講師
金森 豊 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 医長
川原 央好 浜松医科大学医学部附属病院 小児外科 特任准教授
仁尾 正記 東北大学大学院医学系研究科 小児外科学分野 教授
松井 陽 国立成育医療研究センター(小児科学、小児肝臓学) 病院長
安藤 久實 愛知県心身障害者コロニー 総長
北川 博昭 聖マリアンナ医科大学 小児外科 教授
窪田 正幸 新潟大学医歯学系 小児外科学 教授
葺澤 融司 杏林大学医学部 小児外科学 教授
鈴木 達也 藤田保健衛生大学医学部 小児外科講座 教授
岡田 忠雄 北海道大学病院 消化器外科 講師
橋本 俊 名古屋市立大学大学院医学研究科 分子神経生物学 研究員
工藤豊一郎 独立行政法人国立成育医療研究センター 肝臓内科 准教授
黒田 達夫 慶應義塾大学医学部 外科学(小児外科) 教授
田尻 達郎 京都府立医科大学医学研究科 小児外科 教授
田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 小児科・総合周産期母子医療センター
教授・センター長
前田 貢作 自治医科大学医学部 外科学講座・小児外科学部門 教授
土岐 彰 昭和大学医学部 外科学講座小児外科学部門 教授
藤野 明浩 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師
森川 康英 慶應義塾大学医学部 小児外科 非常勤講師
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 教授

上野 滋 東海大学医学部 外科学系小児外科学 教授
牛島 高介 久留米大学医療センター 小児科 准教授
位田 忍 地方独立法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健医療総合医療センター
消化器・内分泌科 主任部長
内田 恵一 三重大学医学部付属病院 小児外科 医療福祉支援センター部長・准教授
中澤 温子 国立成育医療研究センター 病理診断部・小児病理学 部長
小田 義直 九州大学医学研究院 形態機能病理学 教授
孝橋 賢一 九州大学医学研究院 腫瘍病理学 助教
中畑 龍俊 京都大学IPS細胞研究所・再生医学 副所長・特定拠点教授
月森 清巳 福岡市立こども病院 産科 科長
左合 治彦 国立成育医療研究センター 副院長・周産期センター長

A．研究目的

消化器系の希少難治性疾患群は、1)ヒルシュスプルング病類縁疾患（慢性特発性偽性腸閉塞症を含む、以下H類縁と略す）、2)先天性胆道閉鎖を含む新生児胆汁うっ滞症候群、3)乳幼児巨大肝血管腫、4)腹部リンパ管腫、5)顕微鏡的大腸炎、原因不明小腸潰瘍など、胎児期・新生児期や小児期に発症し成人に至る長期的な経過をたどるものが多い。したがって胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期から成人までシームレスな診療が提供できるような、的確な分類に基づく重症度の階層化や診断基準や治療指針を提供するガイドラインの作成が急務とされている。

いままでこれらの疾患群は疾患ごとに調査研究され、ある程度の成果をあげ有益な提言や情報提供を行ってきたが、希少疾患のため調査対象や分析法などがまちまちで、悉皆性や分析精度の向上などさらなる調査研究を要するものがほとんどで、どの疾患もガイドライン作成まで至っていないのが現状である。

今回包括的な観点から「小児期から成人まで診断及び治療を継続して行う必要があるシームレスな疾患群」としての調査研究を遂行するため関連する7つの学会および研究会（日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本周産期新生児医学会、日本胎児治療学会、日本胆道閉鎖症研究会、日本小児炎症性腸疾患研究会、小児慢性便秘治療法検討WG）と連携し、調査研究の悉皆性の向上と情報収集を容易にする。

この研究により得られる成果は、消化器系の希少難治性疾患群に関する全国の症例を集積・分析し、分類、診断基準、治療方針に関して、学会に承認される小児から成人までのシームレスな診療ガイドラインを作成に着手する。さらに学会と連携した登録制度の構築または充実や長期フォローアップが可能な体制を構築することにより、小児慢性特定疾患や難病の見直しや成人医療へのトランジションに関する提言を行う。

B．研究方法

【研究組織の構築と全数把握調査研究】

消化器系の希少難治性疾患群である5つの疾患群について全数把握と診断法と治療に関する調査

研究を実施する。本疾患群はかなり専門的で特殊な疾患のため、関連7学会の代表すべてを分担研究者とし、全数調査および情報交換が容易に行える協力体制を構築する。

さらに疾患横断的に(a)病理学的検討、(b)胎児診断、(c)疾患iPS細胞の作成の3つのグループがそれぞれの疾患グループに情報提供や検体の検索を行う。

尚、リンパ管腫については、平成21-23年度研究「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成」における腹部症例データの見直しを行い、旧登録症例から腹部リンパ管腫に対する重症・難治性診断基準を設定する。

【疾患別および疾患横断的グループ担当】

疾患別グループ（下線はグループリーダー）

- (1) H病類（慢性特発性偽性腸閉塞症含む）：田口、中島、窪田昭、福澤、松藤、渡邊、金森、八木、濱田、増本、家入、虫明、友政、小林
- (2) 先天性胆道閉鎖症および新生児胆汁うっ滞症候群：仁尾、松井、窪田正、北川、葦澤、鈴木、安藤、橋本
- (3) 乳幼児巨大肝血管腫：黒田、田村、田尻、前田、土岐
- (4) 腹部リンパ管腫及び関連疾患：藤野、森川、上野、岩中
- (5) 顕微鏡的大腸炎および原因不明小腸潰瘍：中島、牛島、位田、内田

疾患横断的グループ

- (a) 病理学的検討および診断基準作成：中澤、小田、孝橋、三好
- (b) 胎児診断例の検討：左合、月森
- (c) 疾患特異的iPS細胞作成：中畑、桐野

【調査票の作成と全国調査の準備と実施】

疾患グループ別に調査票を作成し以下の要領で調査を行う。各疾患により今までの実施段階が異なるため疾患別に調査戦略を構築する。

1次調査：症例数および施設毎の診断基準の調査で、疾患の概要を把握

2次調査：一次調査の回答のあった症例毎の詳細な調査と分析

【小児消化管病理のコントロール作成】

九州大学病理学教室および成育医療研究センターの正常小児の剖検例および手術例の正常部から胎児、新生児、乳児、幼児、学童それぞれ6例ずつ、S状結腸、横行結腸、回腸、空腸から3cm程度切り出し、通常のパラフィン標本とし検鏡し、Hypoganglionosisの診断基準を作成する。神経の未熟性に関しては免疫染色の適切なマーカーを追求。

【データの分析とガイドライン作成開始】

疾患グループ別にデータを分析し、分類・診断・治療に関するコンセンサスを構築し、文献検索によりevidenceを構築。それに基づきガイドライン作成へ進める。Mindsとの連携をすすめる。

【疾患別登録システムの準備と構築】

先天性胆道閉鎖症は日本胆道閉鎖症研究会の施設会員を対象にした全国登録をすでに実施している。これをモデルとして各疾患の登録システムを学会と協力して構築する。この疾患登録により長期フォローアップによる予後調査が可能になる。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する治療法として薬物療法の分析およびオーファンドラッグの候補をピックアップする。

【患者家族会の設立および整備】

すでに家族会が存在する「胆道閉鎖症の子供を守る会」を母体とした胆汁うっ滞症候群を対象とした家族会の整備およびH類縁疾患の家族会の設立を支援する。

【疾患別iPS細胞作成】

H類縁のiPS細胞作成を平成24年度に開始した。この研究の推進によりH類縁の原因および新規治療法の開発を並行して遂行する。この研究の成果をみて他の疾患への研究の展開を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は申請者または研究分担者の施設の倫理委員会の承認の元に実施した。

情報収集は患者番号で行い患者の特定ができないようにし、患者や家族の個人情報の保護に関して十分な配慮を払う。

また、患者やその家族のプライバシーの保護に対しては十分な配慮を払い、当該医療機関が遵守すべき個人情報保護法および臨床研究に関する倫理指針に従う。

本研究は後方視的観察研究であり、介入的臨床試験には該当しない。

なお、疾患別iPS細胞作成に関してはすでに京都大学、九州大学の倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

・研究班全体としての研究成果

学術的には、これまで実態が明らかでなかった5疾患群に関する詳細な症例データベースが構築され、わが国における本症各疾患における病態や予後が明らかとなった。

臨床的には、データ解析により消化器系の希少難治性5疾患群の診断および治療の実態の把握および分析を行い、診断基準と重症度分類は研究班としてほぼ完成し、各関連学会の認定を受ける準備が整った。

社会的には、本疾患群のような希少難治性疾患に対して厚生労働行政が積極的に取り組むことの意義は大きく、病気を有したまま成人に達する症例も多いため、シームレスに成人医療にトランジションできる体制への政策提言へもっていく。そこで研究成果をウェブサイト等を通じて広く国民に周知されるようにしくみを構築している。現在、厚生労働省および日本小児科学会の小慢委員会で小慢の見直しが行われている。

胆道閉鎖症や胆汁うっ滞疾患は従来小慢対象でさらに再認定される方向である。新しい小慢候補としてH類縁、リンパ管腫、肝血管腫がノミネートされている。さらにこれらの疾患は成人に達しても治療の継続が必要なため、特定疾患に指定されるよう提言できる。

・グループ毎の研究結果

全体班会議は平成24年度の第1回を7月16日、第2回は2月10日に開催した。平成25年度は第1回を5月28日、第2回は2月14日に開催した。以下グループ別の結果を述べる。

【H類縁】

一次調査で集計した353例の二次調査を進め、詳細な分析を行った。また文献検索や診断基準に関する調査結果から表1の分類となり、症例数からHypoganglionosisとCIIPが二大疾患であることが判明した。

表1 H類縁疾患分類(田口班)

- a) 神経節細胞異常群
 - 1) Immaturity of ganglia(28)
 - 2) Hypoganglionosis(Hypo)
 - Congenital Hypoganglionosis(121)
 - Acquired Hypoganglionosis(9)
 - 3) IND(Intestinal Neuronal Dysplasia)
- b) 神経節細胞正常群
 - 1) CIIP (Chronic Idiopathic intestinal pseudo-obstruction)(100)
 - 2) MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome)(33)
 - 3) Segmental dilatation of intestine(SD)(42)
 - 4) Internal Anal Sphincter Achalasia (IASA)(3)

()は一次調査の症例数

さらに分析を進めると、7疾患のうち症状が遷延し予後不良なものはCongenital Hypo, CIIP, MMIHSの3疾患であることが判明したので、成人のCIPOも含めて詳記する。その他の4疾患は全国調査にて死亡例はほとんどないので、成績と診断基準のみ掲載する。

確診例の予後

生存率	生存例のうち普通栄養単独	
HYPO	70/90(77.8%)	42/69(60.1%)
MMIHS	10/19(52.6%)	1/10(10%)
CIIP	50/56(89.2%)	13/50(26%)

1) Immaturity

二次調査の結果28例中死亡例0例

Immaturity診断基準(田口班案)

腸瘻造設時の病理学的検討を必須とする。(神経節細胞が正常でない、形態学的異常の確認)

主診断基準(3分の2の症例が該当)

1. 新生児期発症
2. 病変範囲が広く小腸まで及ぶ

3. 術中にcaliber changeを認める

副診断基準（50%以上の症例が該当）

1. 経時的に症状改善

2. 画像診断上、Microcolonまたは左半結腸の狭小化

病理学的診断基準（1 & 2、もしくは1 & 3）

1. 神経節細胞未熟（大きさが小さい）

2. 神経節細胞数と分布は正常

3. 経時的に神経節細胞の成熟を認める

腸瘻造設時の病理学的検討を必須としたうえで主診断基準を2項目以上もしくは主診断基準1項目 + 副診断基準2項目を満たすものをImmaturity of Gangliaと診断する

2) Hypoganglionosis (Congenital Hypo)

全国調査のデータからの検証（診断基準及び予後因子の検証）

発症年齢が全例30日以内の新生児例（90例/90例）である。

初発症状は腹部膨満、嘔吐、胎便排の3大症状である

生存例と死亡例の比較：栄養摂取状態と合併症調査時に成分・静脈栄養のみの症例は死亡群で有意に多く、また、経過中の最重症肝障害の重症度も、死亡群で有意に多く認められた。

一方で、カテーテル関連感染症の発症回数は生存群で有意に多い結果となったが、これは治療経過が長いと考えられる。

従って、CIHの明確な予後因子としては、栄養摂取状態、肝障害重症度が挙げられる。

治療に際しては、依然として予後の不良な疾患であり、1996年の岡本らの報告から改善を認めていない。初期のストーマ造設がHypoの治療成績を決定する鍵となっており、初回到空腸瘻造設例、特にトライツから50cm以内の空腸瘻造設が回腸瘻造設に比較して良好な予後を示した。

尚、経過20年での推定生存率は約65%となった。

Hypoganglionosis診断基準（田口班案）

1. 新生児早期から腸閉塞症状を発症する

2. 病理診断基準

1) 病変採取部位：少なくとも空腸または回腸（できれば両方）とS状結腸の十分量（全周の1/2程度）な全層生検標本で診断する。

2) 全層生検標本において、筋層間神経叢の神経節細胞を対象として検索し、神経細胞が存在するが、いずれの部位においても明らかに数が少ない場合は、hypoganglionosisと診断する。

3) しかしながら、生検標本量の制約やHematoxylin Eosin (HE) 標本における新生児期腸管神経細胞とグリヤ細胞との識別が困難なことから（特に、凍結切片による術中迅速標本）初回の新生児期の生検では、確定診断が得られず、疑診にとどめざるを得ない場合もある。

重症度に影響する因子（先天性因子による重症度と、治療が影響を与えた後天的因子による重症度の2系統を考慮する）

1. 病理学的な腸管神経節細胞低形成の程度（低形成の程度が高度なほど予後不良と考えられるが、今後、その評価法を検討する必要がある） -> 先天性因子
2. 最終的な経静脈栄養の依存度 -> 先天性因子+後天的因子
3. 合併する肝障害の程度 -> 先天性因子 + 後天的因子
4. 初期治療（ストーマ作成を含む）の効果 -> 後天的因子
5. 管理可能な腸瘻の位置 -> 先天性因子
6. ストーマ肛門側腸管の機能 -> 先天性因子+後天的因子

3) IND

二次調査の症例で診断基準を甘くして11例をピックアップ。このうち半数以上に手術が行われていた。生存率は100%で生命予後は良好であった。

INDは直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色の所見から提案された疾患で、正常発育の過程をみている可能性や便秘のための二次的変化といった可能性も報告されている。最近では1歳未満は診断すべきでないという報告もある。

INDの診断基準（田口班案）

- 1) 臨床症状はヒルシュスプルング病と類似の症状
- 2) 病理組織所見にて以下の2つを満たす
 - (a) giant ganglia（1つの神経節が8個以上の神経節細胞）の存在
 - (b) AchE陽性神経線維の増生
- 3) 新生児および乳児例を除外する

注記）なお新生児および乳児例で上記診断基準を満たす場合は、疑診例として厳重にフォローする。

4) CIIP

1次調査では、170施設のうち148施設（87%）から回答が得られた。92例が42施設で診療されていた。各施設の基準により36例が確診、56例が疑診例と判断されていた。これらの調査票の集計から解析を行った。

小児慢性特発性偽性腸閉塞症の病像

その結果、小児期発症のものには、以下の特徴があることが明らかとなった。

約半数は、新生児期発症である。

成人CIPOの診断項目の一つである腹部単純XP撮影における鏡面像は、小児では確認されていないことが多い。

成人と比して高率（62%）に消化管の全層生検が行われていた。

報告された慢性偽性腸閉塞（CIPO）の90%以上が特発性であった。

半数近い症例が、胃瘻・腸瘻や消化管留置カテーテル等による消化管減圧を必要としている。
30%以上の症例が、経静脈栄養や経腸栄養などの何らかの栄養療法を必要としている。
90%以上の症例は長期に生存している。
病状の改善が得られたものは少なく、平均病悩期間は14.6年と長期に及んである。

診断基準および重症度基準の策定

87調査の項目から、診断に関連するものをLogistic解析で抽出することは不可能なため、Data Mining Association Analysisを用いて、患者の予後、QOLを損なう因子と関連する項目を抽出し、これをもとに本研究員を中心とした専門科による、診断基準（案）と重症度基準（案）を策定した。

CIIP診断基準（田口班案）

以下の7項目を全て満たすもの

1. 腹部膨満，嘔気・嘔吐，腹痛等の入院を要するような重篤な腸閉塞症状を長期に持続的または反復的に認める
2. 新生児期発症では2か月以上，乳児期以降の発症では6か月以上の病悩期間を有する
3. 画像診断では消化管の拡張と鏡面像を呈する註1)
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 腸管全層生検のHE染色で神経叢に形態異常を認めない
6. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome(MMIHS)とSegmental Dilatation of intestineを除外する
7. 続発性CIPOを除外する

註1) 新生児期には、立位での腹部単純Xpによる鏡面像は、必ずしも必要としない。

CIIP重症例（案）

腹痛、腹部膨満、嘔気・嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養管理を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする註2)

註2) 消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

5) 成人のCIPO

研究1：厚労省診断基準を満たすCIPO患者12名、IBS患者12名、健常者12名にそれぞれシネMRIを施行した。

	健常者	IBS 患者	CIPO 患者	P value
	N=12	N=12	N=12	
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPO群は他の2群よりも有意に平均腸管径が高く、また有意に収縮率が低かった。一方収縮周期はいずれの群においても有意差を認めなかった。

研究2：結腸限局型慢性偽性腸閉塞症（巨大結腸症）患者31名の手術検体（全層生検標本）を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117（c-kit）染色を行った。

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

筋原性は35%、神経原性は61%、カハール介在細胞性は32%の症例に認められ、若干であるが各サブタイプのオーバーラップも認められた。非病変部検体の解析では、70-100%の高い確率で病変部と同様な病理学的異常が認められた。

成人のCIPO診断基準（先行の中島班）

疾患概念

消化管に物質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害（腸管内容物の移送障害）を認めるもので、慢性の経過を経るもの

診断基準

6か月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち12週は腹部膨満を伴うこと

画像所見

1. 腹部単純X線検査、超音波検査、CTで腸管拡張または鏡画像を認める
2. 消化管X線造影検査、内視鏡検査、CTで器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる

付記所見

1. 慢性の経過（6か月以上）で15歳以上の発症とする *先天性・小児は別途定める
2. 薬物性、腹部術後によるものは除く
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハールの介在細胞の異常による間質性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン症候群、ミトコンドリア異常症、2型糖尿病などによるものがある

4. 家族歴のあることがある
5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛（67%）、悪心・嘔吐（51%）、腹部膨満・腹部膨隆（96%）、排ガス・排便の減少を指す。食欲不振や体重減少、腸内細菌過剰増殖症による下痢・消化吸収障害などをみとめる。
6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めたりすることがある。また、神経障害（排尿障害など）、及び精神疾患を伴うことがある。

6) MMIHS

20施設より23症例確診、5例の疑診症例を得、最終的に19例の確診症例を検討した。全例で巨大膀胱、Microcolon、腸管運動障害の症状を新生児期より発症していた。全例で生検にて筋層、神経叢に異常を認めなかった。16例で手術が行われそのうち11例で高位の空腸瘻が作成されていた。調査時点で10例が生存、9例が死亡しており、5年生存率62.8%、10年生存率56.5%であった。生存中の9例中、7例で中心静脈栄養を施行されており、軽度から中等度の肝障害を認めていた。

MMIHS診断基準（田口班案）

以下の5項目を全て満たすもの

1. 出生直後から腹部膨満、嘔吐、腹痛 等の腸閉塞症状を呈する
2. 巨大膀胱を呈する
3. 新生児期の注腸造影でMicrocolonを認める。
4. 消化管を閉塞する器質的な病変を認めない
5. 全層生検において病理組織学的に神経叢に形態学的異常を認めない

重症例

腹痛、腹部膨満、嘔吐などの腸閉塞症状により、日常生活が著しく障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを、重症例とする。

1. 経静脈栄養を必要とする
2. 経管栄養を必要とする
3. 継続的な消化管減圧を必要とする（註3）

註3）消化管減圧とは、腸瘻、胃瘻、経鼻胃管、イレウス管、経肛門管などによる腸内容のドレナージをさす

7) SD

二次調査では28例中生存例は27例であり、術後の予後は良好である。診断基準は文献および全国調査より以下ようになった。

SD診断基準（田口班案）

以下の6つの条件を満たすものを本症と最終診断する。

1. 腸管の限局的な（恒常的な）拡張

2. 正常腸管と拡張腸管への急激な移行
3. 拡張部の肛門側に内因性・外因性の閉塞原因が存在しない
4. 画像診断で完全または不完全な腸閉塞所見がある
5. 病理学検査では神経叢が正常分布している
6. 病変部の切除により症状の改善を認める

重症度

本症は合併疾患を有しない場合、手術による病変部の切除により、症状の著しい改善が認められる。予後は良好であり、重症度による分類は必要ないと考えられる。

8) IASA

二次調査では3例で、学会発表からピックアップし合計5例集計できた。死亡例は0例である。

IASA診断基準（田口班案）

1. 出生時より重症便秘
2. 正確な直腸肛門内圧測定による直腸肛門反射陰性の確認
3. 直腸粘膜生検におけるAchE活性正常所見 とMeissner神経叢内のGanglion cellの確認
4. 診断を兼ねたボツリヌス毒素注入療法による治療が奏功
5. 内肛門括約筋切除による病理所見でGanglion cellの存在

【胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症・非胆道閉鎖症新生児・新生児胆汁うっ滞症候群】

1. 胆道閉鎖症に関して

1) 登録内容の検討

これまでの登録情報より今回各因子別にKaplan-Meier法による生存率曲線を作成した。これまでも言われていたことであるが、病型や手術時日令は予後に有意に関連していることが示された。特に病型では1cyst型が最も良好な病型であった。

2) 胆道閉鎖症の病態解析

上述のように治療成績と胆道閉鎖症の病型に関連があることがしめされた。しかし最も良好である1cyst型は以前より先天性胆道拡張症との異同について学会で論じられていたところである。本年はこの研究の行うための準備として、葛西手術時に肝内胆管の造影像が得られている可能性のある症例を全国登録のデータから2006年より2011年までの症例57例をピックアップした。

長期生存例におけるMRIの検討については検討項目を確認し、研究デザインの確定を進めつつ、現在プロトコールを作成中である。

3) 登録の悉皆性向上に向けて

現在の登録事業は登録用紙による紙ベースの登録である。この登録に関する業務軽減ならびに、データ精度の向上をはかり、より有用なデータを登録参加者へ還元することが悉皆性向上に向けて必要と考えられた。それに向けて、登録をオンライン化することを計画した。具体的にはUMINのオンライン登録システムを利用して行うことについて、UMINとの話し合いを行った。

4) 胆道閉鎖症の診断基準ならびに重症度分類の作成について

診断基準

診断基準については、主に松井、工藤らにより、これまでの文献をレビューして、診断の手引きを作成した。

重症度分類の作成

胆道閉鎖症の重症度分類については、その重症度を規定するものが多岐に渡ることが班内で開催されたエキスパートミーティングで明らかにされた。具体的には

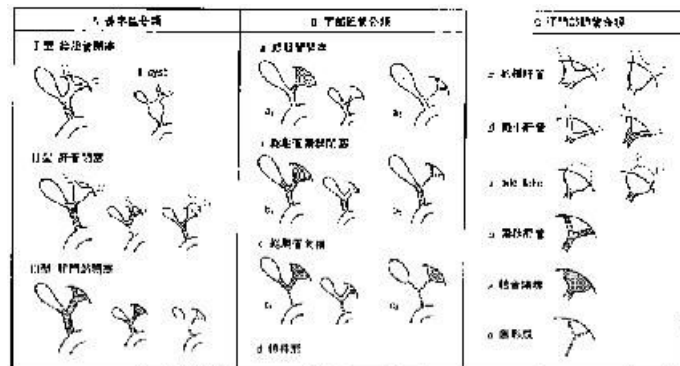
- i. 胆汁うっ滞の有無
- ii. 胆道感染の程度
- iii. 門脈圧亢進症の程度
- iv. 身体活動制限
- v. 関連する病態の程度
- vi. 肝機能障害の程度

によって規定されることが確認された。2.非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群について

非胆道閉鎖症胆汁うっ滞症候群についての包括的・網羅的実態調査を行うための準備を25年度は行った。

胆道閉鎖診断基準（田口班案）

- 確定診断は手術時（又は剖検時）の肉眼的所見（胆道造影像）に基づいて行う
- 胆道閉鎖症病型分類（下表）における基本型の3つの形態のいずれかに当てはまるもの



【難治性肝巨大血管腫】

1) 全国調査

本症の発生数把握のための全国調査は、日本小児外科学会の認定施設148施設を対象に行われた。このうち56施設より回答があり、過去10年において、本症と考えられる26症例が同定された。周産期医療施設に対する調査ならびに小児外科施設に対するより詳細な第四次調査も着手されている。

26例における代表的な症状とその頻度は、心不全26.9%、凝固異常23.1%、呼吸不全15.4%、腫瘍出血・貧血11.5%であった。

内科治療としては、ステロイド療法が61.5%で、インターフェロン療法が30.8%で、プロプラノロール療法15.4%で、また抗がん剤治療が3.8%で行われていた。

さらに塞栓療法は23.1%、放射線照射は5.4%で、また肝切除、肝動脈結紮などの外科手術が

26.9%で行われていた。加えて肝移植も2例で行われていた。

2) 観察研究

新規新生児症例に対する観察研究から、腫瘍内出血による急激な全身状態増悪の危険性が確認され、即時的な危機回避手段として手術治療の適応が検討された。また、本症に対する新規治療薬としてプロプラノロールの効果が観察された。

3) 情報ステーションの検証

本症に対する直接の問い合わせはなかったが、関連疾患に関しての問い合わせがあり、双方向性の難治性疾患情報ステーションの需要と有用性が示唆された。一方で利用者の立場、利用目的は多様で、対応は極めて難しいことが検証された。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少性から、症例の洗い出しや詳細情報の収集には時間を要している。

重篤な経過をとり治療に難渋する乳児肝血管腫につき、全国的な再調査を行い、全国で過去10年間に26症例を同定した。主要症状の頻度や治療の現状が解析され、新規治療を受けている症例の増加傾向が認められた。調査結果や、付帯的に行われた観察研究に基づいて、診断の手引き、重症度分類案が策定された。

新生児・乳児難治性肝血管腫診断基準案（田口班案）

A 肝内に単発で径5 cm以上または多発の血管腫

B 以下にあげる症状、徴候のうち一つ以上を呈する。呼吸異常、循環障害、凝固異常、血小板減少、腎不全、肝腫大、肝機能障害、甲状腺機能低下症、体重増加不良

付記 本症を疑う参考所見

高ガラクトース血症、高アンモニア血症、皮膚血管腫

重症度分類案

・重症：生命の危険が差し迫っているもの

凝固異常（PT20秒以上）

血小板減少（血小板数 <10 万/mm³）

Steroid投与に対してPT活性、血小板数の低下が改善しないもの

・中等症：放置すれば生命の危険があるもの

肝不全徴候

心機能低下

呼吸障害

（いずれかひとつ以上の徴候がみられるもの）

・軽症：上記以外

【腹部リンパ管腫】

リンパ管腫診断基準案の設定

リンパ管腫の臨床上の扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい
- ・異なる病態の疾患の混在
- ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する

などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
- ・異なる病態は可能な限り除外
- ・症候群は除外

という方針にて診断基準を作成した。

リンパ管腫診断基準案および重症度・難治性度診断基準の設定においては成果が得られたが、小児外科の中で作成した本基準が他科に承認される必要性があり、その調整が難航している。他の研究班にオーバーラップする部分があり、これを調整して初めて難病として提言が可能になると考えられる。その上で関連学会（小児外科、形成外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、病理診断科）の承認を受け、さらに患者意見を反映するため患者会が現在存在しないことを受けて、webサイト上で意見求めることを今後必要とする。

腹部リンパ管腫のみならずリンパ管腫全体の診断基準及び重症度・難治性度診断基準案の策定がおこなわれた。基準案は完成したが、平行して同じ疾患、及び非常に近く鑑別が困難な疾患を研究している研究班がありその整合性を取るに到らなかった。今後3年間でこれを行い、さらに関連する複数の学会、及び患者側の意見を十分取り入れて難治疾患として提言したい。

リンパ管腫診断基準（田口班案）

リンパ管腫・リンパ管腫症とは、「1～複数のリンパ嚢胞が病変内に集簇性もしくは散在性に存在する腫瘍性病変^{注1}」であり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A．嚢胞内にリンパ液を含む^{注2}。（生化学的診断）
- B．嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。（病理診断）
- C．他の疾患が除外される。（画像診断）

部位：病変は頭頸部・縦隔・腋窩等に多いが全身どこにでも発生しうる。

注1：リンパ管腫症はリンパ管腫様病変が広範に存在し明らかな腫瘤を形成しないこともある。乳糜胸、乳糜心嚢液、乳糜腹水、骨融解（ゴーム病）などを呈することもある。

注2：病変よりリンパ液の漏出を認める場合も含む

【原因不明の小腸潰瘍および顕微鏡的大腸炎】

10施設から12症例が集計された。初期検討において非該当症例を除外すると、単純性潰瘍症例は2症例、非特異性多発性小腸潰瘍症例は4症例、その他の原因不明の小腸潰瘍症例は1症例、顕微鏡的大腸炎は無かった。

単純性潰瘍症例は、発症年齢が7歳11か月と8歳で、回盲部に単発で打ち抜き状の潰瘍を形成し、ベーチェット病兆候を認めず、腸管・腸管外合併症を認めなかった。5ASAで寛解導入された症例

と抗TNF 製剤が使用されている症例があった。

非特異性多発性小腸潰瘍症例4例は、発症年齢が1歳8か月から10歳で、主に回腸に浅い多発性の潰瘍が輪走・斜走し、鉄欠乏性貧血や蛋白漏出性胃腸症を特徴とし、鉄剤投与に多剤が使用されていた。手術を要する症例もあり難治の経過であった。

その他の原因不明の小腸潰瘍症例では、既往に肺動脈狭窄症を有する5歳発症症例が、空腸に単発で輪状に広がる潰瘍を認め、鉄剤投与を受けていた。

研究の中核をなす全国調査について、学会の協力を得て効率よく進められた。一方で疾患の希少性から、成人の診断基準案を採用しているため今後の症例の蓄積が重要である。

【病理学的検討】

胎生8週の筋層間神経叢内にはすでに神経節細胞とグリア細胞が分化しており、それぞれの細胞を同定するために有用な抗体としては神経節細胞にはHuC/D抗体、Phox2b抗体、グリア細胞にはSox10抗体、Sox2抗体が特異度の高い良好な染色性を有していた。Cajal細胞、固有筋層の同定には、CD117抗体、SMA抗体が各々有用であることが分かった。また、Phox2b抗体は未熟な神経節細胞に優位な染色性を示す一方、tyrosine hydroxylase抗体は成熟した神経節細胞に優位な染色性を示した。

Hypo症例の筋層間神経叢における神経節細胞数は $7.10 \pm 3.73/cm$ で、正常腸管 $51.47 \pm 15.57/cm$ と比較して明らかに減少していた ($P < 0.0001$)。

【胎児診断例の検討】

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例を対象として肝門部の嚢腫の大きさと経時的な変化について観察研究を行った。出生後の検査で7例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児期の肝門部の嚢腫のサイズが2cm以上であった割合は先天性胆道拡張症で100% (7/7例)、胆道閉鎖症で50% (2/2例)であった。妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大した割合は、先天性胆道拡張症で71.4% (5/7例)、胆道閉鎖症で0% (0/2例)であった。

【疾患特異的iPS細胞を用いた疾患解析】

Hirschsprung病家族例(父・娘、娘の方がより重症)と非罹患家族(母)よりインフォームドコンセントを得て末梢血を採取した。得られた末梢血より単核球を分離し、それぞれにOct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, shp53の6つの遺伝子をエピソーマルベクターで導入し、iPS細胞の樹立を行った。

疾患解析に用いるiPS細胞を樹立し神経堤細胞への分化系を構築することができたが、病態解明につながる表現型を明確に提示できていない。神経堤細胞の分化能や遊走能の解析のための実験系を構築しつつあり、これらの実験系を用いてより病態に迫るデータを集積していく必要がある。

D. 考察

これまでH類縁は小児外科、小児内科、成人、病理の各領域において、その疾患概念、診断、治

療等に共通の理解が得られていなかった。本研究班においてそれぞれそれぞれの専門領域の研究者が一同に会して、診断基準、重症度基準を策定したことの意義は大きい。胆道閉鎖症は予後をふまえた再分類の検討がなされて、成人に至る自己肝生存例の登録が進んでおり、その予後やQOLの不良さが判明し、現在の小慢に加え、難病指定の必要性が浮き彫りにされてきた。肝血管腫や腹部リンパ管腫も今回の研究で実態が判明し、診断基準と重症度が提案され小慢の対象としてあがっている。顕微鏡的大腸炎は小児例はなく、非特異性小腸潰瘍は希少であるが存在することが判明した。

病理は、正常腸管神経叢の発達およびHypo例について、免疫組織化学評価を行い、H類縁の診断基準作成に貢献。

胎児診断に関しては、消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。なかでも胎児肝血管腫では、周産期死亡の頻度が高く、また胎児治療が奏功した症例も報告されていることから、胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報を集積し、胎児期から成人までシームレスな診療が提供できるような、診断・治療のガイドラインの作成が急務であると考えられた。

iPS細胞を用いた疾患解析に関しては、疾患特異的iPS細胞を用いることにより、これまで困難であったヒト神経堤細胞の機能異常を解析することが可能となった。神経堤細胞に由来する腸管神経系の発生、および腸管神経系の発生異常に起因するHirschsprung病やH類縁疾患といった疾患の病態については不明な点が多い。本研究はこれらの疾患原因を解明する糸口になると考えた。

今後は、小児期から成人期までを網羅した本各疾患のガイドライン作成へ進む必要がある。また、得られた研究成果を学会や社会に向けて発表してゆく予定である。

【薬物療法およびオーファンドラッグのピックアップ】

H類縁に対する薬物療法の分析を漢方薬も含めて行いおよびオーファンドラッグの候補を文献的にピックアップした。大建中湯が使用頻度が多くやや有効なものがみられたがあきらか推奨できる有効なものは見出せなかった。IFALDに対するオメガベンはずで動き始めている。

【患者家族会の設立および整備】

「胆道閉鎖症の子供を守る会」（竹内公一代表）と連携し、守る会から厚労省疾病対策課に難病指定の要望を提出した。H類縁疾患の家族会は短腸症候群の会（高橋正志代表）と連絡を取り始めた段階。今後進めていく方針である。

尚、自己評価としては以下の通りである。

1) 達成度について

各疾患について、診断基準、重症度分類を策定できたことは、一定の目的に到達できたものと判断できる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児外科、小児（内）科、小児病理、成人消化器内科、新生児科、産科の横断的分野の分担研究者および研究協力者により一定の研究成果が得られたことは、今後、各疾患の研究を発展させるう

えで学術的価値あるものと考えられる。

また希少疾患であるH類縁、胆道閉鎖症、肝血管腫、腹部リンパ管腫、小児非特異性小腸潰瘍の全国横断調査解析資料は、国際的にも価値あるものと考えられる。

これらの疾患の診断基準、重症度分類が策定されたことは、本疾患の存在が広く医療機関に普及し、患者への理解が深まり、小慢や難病指定への道を拓くものである。

3) 今後の展望について

小児科から成人領域までの各専門領域にまたがる横断的な研究が今後加速するものと期待できる。H類縁のHypoに関しては、上位空腸瘻を先ず造設し、その後に腸瘻肛門側腸管の機能判定と萎縮防止を行い、全腸管温存する方法が最も本疾患の予後を改善するものと判断され、治療指針を作成できる。

全国横断的調査から得られた解析結果は国外へも発信する必要があるため逐次英文論文化する。

本研究で策定した診断基準(案)、重症度基準(案)を、各関連学会等で認定した上で公開し、Public commentを得たのち確定する予定である。

今後成人期へのシームレスな移行が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

学会の協力が得られたため、悉皆性の高い調査が可能であった。

当初は多領域の研究者により意見が異なり研究の遂行に時間を要したが、研究者が一同に会した数回の会議を経て共通の理解が得られた。その後は、会議やメール会議を経て効率的に研究が行われた。

E . 結論

H類縁のうち、Hypo、CIIP、MMIHSの3疾患、胆道閉鎖症、巨大肝血管腫、腹部リンパ管腫を含むリンパ管腫は、稀少で難治性で予後不良であり、病恟期間も長期にわたることが明らかとなった。診断基準および重症度をこの研究班で慎重な議論の上、作成したので、厚生労働省の小児慢性特定疾患および難病として指定いただくよう提言したい。また治療の標準化をふまえた診療ガイドラインの作成が急がれる。これは次の研究班の課題である。

【謝辞】本研究は科研費(H24-難治等-一般-037)の助成を受けたものである。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) 国内

永田公二, 手柴理沙, 木下義晶, 田口智章. 特集 小児NST病態栄養シリーズ: 中心静脈栄養法の諸問題. 長期中心静脈カテーテル管理中の微量元素欠乏症(銅, 亜鉛, セレンなど) 小児外科. 45(4)442-446, 2013

田口智章, 林田真, 松浦俊治, 副島雄二. 特集 プロが見せる手術シリーズ(3): 難易度の

高い肝・胆・膵・脾・横隔膜手術．肝移植後の門脈閉塞に対するRex shunt手術．小児外科．
45(11):1253-1258,2013

田口智章，前田貢作，仁尾正記．総論 小児外科から成人内科への移行（トランジション）
101(12),2013

位田忍．小児科から内科へのシームレスな診療をめざして小腸不全．診断と治療101:1873-
187,2013

位田忍．乳幼児および小児期の疾患と栄養管理．消化器の病気．臨床栄養学概論 病態生理
と臨床栄養管理を理解するために．化学同人，京都.189-196,2013

永井良三，太田健，位田忍，他．イレウス．疾患・症状別今日の治療と看護．南江堂，東京，
1267-1269,2013

平田留美子，水落建輝，柳忠宏，関祥孝，深堀優，牛島高介，木村昭彦，松石豊次郎．
Hirschsprung病との鑑別を要した新生児ミルクアレルギーの1例．小児科臨床．65:2250-
3,2012

八木実．小児便秘に対する大建中湯の効果をフェコフローメトリーにより判定．漢方医学．
36(1):38-42,2012

松井陽.胆道閉鎖症のスクリーニング 便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義 小
児保健研究.71(6):795-799,2012

仁尾正記，佐々木英之，田中拓，岡村敦．小児から成人に至る外科 こどもからおとなへ
胆道閉鎖症術後の成人期の問題日本外科学会雑誌．114(4):201-205

藤野明浩，山田耕嗣，石濱秀雄，高橋正貴，山田和歌，大野通暢，佐藤かおり，渡邊稔彦，
田中秀明，瀧本康史，金森豊，黒田達夫．リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変
(限局性リンパ管腫)に対するエタノール局注療法. 日本小児外科学会雑誌．49(1): 156,2013

高橋正貴，松岡健太郎，大喜多肇，中澤 温子，藤野明浩．リンパ管関連疾患の臨床病理学
的検討．日本病理学会会誌. 102(1): 476,2013

藤野明浩．頭頸部炎症疾患の画像診断と治療5「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」．小児科．
54,1221-1228,2013

藤野明浩．リンパ管腫（リンパ管奇形）の診断・治療戦略．PEPARS 71，血管腫・血管奇形治療マニュアル．(11), 68-77,2012

藤野明浩．リンパ管腫．小児科診療．75(2)207-212,2012

斎藤潤，中畑龍俊．疾患特異的iPS細胞．再生医療．12(1):19-29,2013

中畑龍俊．総論 疾患iPS細胞の樹立と臨床病態解析への応用．Medical Science Digest(MSD) 39 (11) : 4(504)-6(506),2013

2) 海外

Taguchi T, Ieiri S, Miyoshi K, Kohashi K, Matsufuji H, Watanabe Y, Kobayashi H, Yagi M, Ueno S, Kawahara H, Hamada Y, Masumoto K, Fukazawa M, Kuroda T, Kubota A, Iwanaka T, Nio M, Tajiri T, Tomomasa T, Ushijima K, Ida S, Nakazawa A, Matsui A. The incidence and criteria of allied disorders of Hirschsprung's disease in Japan -Results from the preliminary nationwide survey-. J Pediatr Gastroenterol Nutr, on submission, 2013

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. Pediatr Surg Int. 29(11) : 1127-1130, 2013

Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. Current profile and outcome of 100 esophageal atresia patients in the Kyushu area of Japan. Open Journal of Pediatrics. 3 (3) :239-242, 2013

Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Significance of abnormalities in systems proximal and distal to the obstructed site of duodenal atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 54(2):242-7, 2012

Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. Pediatr Surg Int. 28:239-244, 2012

Saeki I, Tokunaga S, Matsuura T, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. A formula for determining the standard liver volume in children: a special reference for neonates and infants. Pediatr Transplant. 16(3) : 244-9, 2012

Uchiyama H, Kayashima H, Matomo R, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Matsuura T, Taguchi T, Maehara Y. Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation : the double-edged sword associated with the patient outcome. *Clin Transplant*. 26(5): E522-9, 2012

Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia : focus on long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 54(4): 552-7, 2012

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Surg Int*. 29(11):1127-30, 2013

Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H. Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection. *Peptides*. 43:160-166, 2013

Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of Small Bowel Motility in Patients with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Using Cine-MRI. *Am J Gastroenterol*. 108(7):1130-108:1130-9, 2013

Ohkubo H, Masaki T, Matsuhashi N, et al. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 (in press)

Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A. Redo surgery for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 29(10):989-93, 2013

Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, Goto T, Nakajima Y, Kato T, Hibi M, Tomishige H, Hara F, Kato S, Kakita H, Kamei M, Ito T, Kato I, Sugioka A, Togari H. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- β 1. *Ann Transplant*. 18:63-68, 2013

Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi T. A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation for adult biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 8(12):1171-5, 2012

Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takioto T. Critical hepatic hemangiomas in

infants: from the results of a recent nationwide survey in Japan *Pediatr Int* 2014 (in press)

Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y. Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 54(2):285-7,2012

Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61-66,2013

Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica.* 99(1):19-27,2014

Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, Nakahata T, Saito MK: Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions. *PLoS ONE.* 8(4): e59243,2013

Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein W.K, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H.: Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell.* 12(4):487-496,2013.

Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto M.C, Gage F.H, Yamanaka S, Inoue H. Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells". *Sci Transl Med.*5(188):188lr2,2013

2 . 学会発表

1) 国内

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな, 田口智章. 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 - 厚労科研全国2次調査結果より - . 第43回日本小児消化管機能研究会 . 平成25年2月9日, 久留米

田口智章, 家入里志, 手柴理沙, 三好きな, 小林弘幸. 本邦におけるINDの現状 - ヒルシュスプルング病類縁疾患全国調査の二次調査結果より - . 第43回日本小児消化管機能研究会 . 平成25年2月9日, 久留米

家入里志, 手柴理沙, 永田公二, 三好きな . 本邦におけるImmaturity of Gangliaの病態と臨床像 . 厚労科研全国2次調査結果より - . 第25回日本小腸移植研究会 . 平成25年3月16日, 福岡

永田公二, 林田真, 手柴理沙, 江角元史郎, 柳佑典 . 腸管機能不全長期生存例の問題点 . 第25回日本小腸移植研究会 . 平成25年3月16日, 福岡

田口智章. 創始と継志 Memorial Lectures (11) 「小児 小児外科」新生児外科の最近の進歩と今後の展望. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 仁尾正記, 松藤凡, 増本幸二, 孝橋賢一, 田口智章. 「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」に関する研究班報告. 第113回日本外科学会定期学術集会. 平成25年4月11~13日, 福岡

林田真, 江角元史郎, 柳佑典, 田口智章 . 肝移植導入による胆道閉鎖症の予後に関する検討 . 第113回日本外科学会定期学術集会 . 平成25年4月11~13日, 福岡

林田真, 柳佑典, 江角元史郎, 池上徹, 吉住朋晴, 副島雄二, 調憲, 前原喜彦, 田口智章. 当院における小児肝移植の術後合併症と予後 . 第50回日本小児外科学会学術集会 . 平成25年5月30日, 東京

田口智章, 家入里志, 岩中督, 窪田昭男, 松藤凡, 渡邊芳夫, 小林弘幸, 上野滋, 八木実, 増本幸二, 金森豊, 黒田達夫, 濱田吉則, 仁尾正記, 孝橋賢一, 友政剛, 牛島高介, 位田忍, 松井陽 . 我が国における多施設共同研究「ヒルシュスプルング病類縁疾患の多施設共同研究」 . 第50回日本小児外科学会学術集会 . 平成25年6月1日, 東京

Budianto IR, Kinsohita Y, Obata S, Yanagi Y, Miyata J, Nagata K, Ieiri S, Taguchi T . Acetylcholinesterase Staining Examination for the diagnosis of Constipation Children. 第12回九州・

沖縄小児救急医学研究会．平成25年8月17日，熊本

林田真，江角元史郎，柳佑典，吉丸耕一朗，田口智章．ヒルシュスプルング病類縁疾患に対する脳死小腸移植後急性拒絶の1例．第49回日本移植学会総会．平成25年9月5～7日，京都

田口智章．基調講演：ヒルシュスプルング病根治術式の変遷と最新の術式．第112回日本外科学科定期学術集会．平成24年4月12日，千葉

永田公二，手柴理沙，宗崎良太，林田真，木下義晶，家入里志，田口智章．当科におけるcarry-over診療の課題．第49回日本小児外科学会学術集会．平成24年5月14～16日，横浜

家入里志，岩中督，窪田昭男，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，仁尾正記，松藤凡，増本幸二，孝橋賢一，田口智章．「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」に関する研究班報告．第49回日本小児外科学会学術集会．平成24年5月14～16日，横浜

田口智章，家入里志，岩中督，窪田昭男，渡邊芳夫，小林弘幸，上野滋，仁尾正記，松藤凡，増本幸二，孝橋賢一，牛島高介，松井陽．Hirschsprung 病類縁疾患の分類と診断基準」～研究班報告から～．第37回日本外科系連合学会学術集会．平成24年6月28日～29日，福岡

Taguchi T, Ieiri S, Kubota A, Iwanaka T, Watanabe Y, Kobayashi H, Ueno S, Nio M, Matsufuji H, Masumoto K, Yagi M, Hamada Y, Kuroda T, Ushijima K, Matsui A. The incidence and criteria of variant Hirschsprung's disease -Results from the nationwide survey in Japan-. 第26回日本小児救急医学会．平成24年6月1～2日，東京

林田真，柳佑典，池上徹，吉住朋晴，副島雄二，調憲，前原善彦，田口智章．

Transplantation Eraにおける胆道閉鎖症の予後．～A Single-Center Experiences～．第30回日本肝移植研究会．平成24年6月14～15日，福岡

田口智章，家入里志，位田忍，池田佳世，窪田昭男，川原央好，友政剛，松藤凡，増本幸二，牛島高介，松井陽．わが国の小児CIPSの現状 - Hirschsprung病類縁疾患研究の全国調査結果から - ．第39回日本小児栄養消化器肝臓学会．平成24年7月13日～14日，大阪

永田公二，手柴理沙，江角元史郎，家入里志，木下義晶，田口智章．小児外科疾患を有する患者の在宅医療における問題点．第39回日本小児栄養消化器肝臓学会．平成24年7月13日～14日，大阪

林田真，Fatima Safira Alatas，柳佑典，田口智章．現在の新生児ビタミンK投与方法の問題点

- 胆道閉鎖症におけるビタミンK欠乏性出血症の検討 - . 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 .
平成24年7月13日～14日, 大阪

田口智章, 家入里志, 窪田昭男, 岩中督, 松藤凡, 仁尾正記, 上野滋, 黒田達夫, 松井陽 .
ワークショップ4「小腸移植の適応と将来への展望」国内における腸管運動機能障害の現状調査と小腸移植の適応 . 第48回日本移植学会総会 . 平成24年9月20～22日, 愛知

渡邊芳夫, 金森豊, 内田恵一, 田口智章. Hypoganglionosis における初期治療の重要性 . 第50回 日本小児外科学会学術集会 . 平成25年5月30日～6月1日, 東京

渡邊芳夫, 住田互, 高須英見 . Hypoganglionosis診断と治療 . 第113回日本外科学会定期学術集会 . 平成25年4月11日～13日, 福岡

大久保秀則, 中島淳, 冬木晶子, 秦康夫, 菅原和彦 . 症状に周期性変化を認めた代償期偽性腸閉塞症の1例 . 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年9月14日, 埼玉

大久保秀則, 中島淳, 河原弥生, 西田茂 . 突然発症し結腸亜全摘にて改善した結腸限局型偽性腸閉塞の1例 . 第326回 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年9月14日, 埼玉

中島淳 . 慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析 : 拡張部と非拡張部の比較」
第15回日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ . 平成25年11月8日, 島根

中島淳 . シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動を明確に描出する : 症例対照研究 . 第15回日本神経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ . 平成25年11月8日, 島根

河村晴信, 大久保秀則, 中島淳 . シネMRIで診断しルビプロストーンが奏功した巨大結腸症の1例 . 第327回 日本消化器病学会関東支部例会 . 平成25年12月7日, 茨城

小島伸一郎, 浅桐公男, 深堀優, 石井信二, 七種伸行, 古賀義法, 吉田索, 小松崎尚子, 田中芳明, 八木実 . パルーン付サークル型8chインフュージョンカテーテルと動態モニタソフトを用いたCurrarino症候群症例の消化管機能評価 . 第43回日本小児消化管機能研究会 . 平成25年2月9日, 久留米

浅桐公男, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法, 七種伸行 . Hirschsprung病類縁疾患の診断基準と治療戦略 長期予後の目指したMMIHSに対する治療戦略 第113回日本外科学会学術集会 . 平成25年4月11-13日, 福岡

関祥孝，水落建輝，柳忠宏，牛島高介，木村昭彦，松石豊次郎．消化管感染症を契機に症状が顕在化した乳児消化管アレルギーの2例．第115回日本小児科学会学術集会 平成24年4月20-22日，福岡

八木実，朝川貴博，田中芳明，浅桐公男，深堀優，田中宏明，石井信二，小島伸一郎，古賀義法，升井大介，小松崎尚子．Hirschsprung病類縁疾患の治療戦略 Hirschsprung病類縁疾患患児に対する漢方治療．第37回日本外科系連合学会学術集会．平成24年6月29日，福岡

窪田正幸，奥山直樹，佐藤佳奈子，仲谷健吾，荒井勇樹，大山俊之．当科における胆道閉鎖術後自己肝長期生存例の現況と問題点 第39回日本胆道閉鎖研究会．平成24年11月17日，大阪

林田真，柳佑典，田口智章．脳死肝臓移植希望レシピエント選択基準の現状と問題点．第49回日本小児外科学会．平成24年年5月14-16日，横浜

黒田達夫．血管腫．第32回日本周産期新生児医学会シンポジウム．平成25年2月7日-8日，福岡

藤野明浩，斉藤真梨，森川康英，上野滋，岩中督．リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-．第49回日本小児外科学会学術集会．平成24年5月16日，横浜

藤野明浩，小関道夫，高橋正貴，石濱秀雄，山田耕嗣，山田和歌，武田憲子，渡邊稔彦，田中秀明，金森豊．プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討（シンポジウム）．第9回血管腫・血管奇形研究会．平成24年7月14日，長崎

Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T . A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会．平成24年9月5日，東京

藤野明浩，山田耕嗣，石濱秀雄，高橋正貴，山田和歌，大野通暢，佐藤かおり，渡邊稔彦，田中秀明，瀧本康史，金森豊，黒田達夫．リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変（現局性リンパ管腫）に対するエタノール局注療法．第32回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会．平成24年11月2日，静岡

和田友香，藤野明浩，兼重昌夫，花井彩江，高橋重裕，藤永英志，塚本桂子，瀧本康史，金森豊，中村知夫，伊藤裕司．当院における乳糜胸水に対する治療．第49回日本周産期・新生児医学会学術集会．平成25年7月14日-16日，横浜

藤野明浩，大庭真梨，森川康英，上野滋，岩中督．小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準．第10回血管腫・血管奇形研究会．平成25年7月19日-12日，盛岡

藤野明浩，山田耕嗣，石濱秀雄，高橋信博，藤村匠，富田紘史，星野健，黒田達夫，瀧本康史，金森豊．リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法．第24回日本小児外科QOL研究会．平成25年10月5日，福岡

畑中政博．免疫組織化学染色を用いたヒルシスブルング病類縁疾患に対する病理学的評価．第50回日本小児外科学会学術集会，平成25年6月1日，東京

畑中政博，中野夏子，加賀千都子．免疫組織化学染色を用いた腸管神経叢発育の評価．第102回日本病理学会総会．平成25年6月7日，北海道

中畑龍俊．特別講演，iPS細胞研究が切り開く未来の医療．日本学術会議公開学術講演会「未来社を築く生命科学と医療のフロンティア」平成25年8月3日，京都

中畑龍俊．特別講演，iPS細胞の小児医療への応用．第38回東日本小児科学会．平成25年11月23日，埼玉

中畑龍俊．教育講演，iPS細胞の臨床応用．第55回日本小児血液・がん学会学術集会．平成25年11月29日-12月1日，福岡

2) 海外

F S Alatas, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T. Gastrointestinal complications following liver transplantation. AAPS2012. Oct 8-10, 2012, Seoul

Taguchi T, Hayashida M, Matsuura T, Yanagi Y, Yoshimaru K . 招待講演：A Single-Center Experience of Biliary Atresia in Transplantation Era. 第53回台湾小児外科学会学術講演会．Sep 28, 2013, Taiwan, China

Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T. Hepatology and Nutrition Symposium Symposium Congenital Isolated Hypoganglionosis: Results of a Nationwide Survey in Japan. 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31,2013, Tokyo

Matsufuji H, Taguchi T, Tomomasa T, Mushikae S, Ida S, Nakajima J. Clinical aspect of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in children / the nationwide survey in Japan, Japanese CIIP study Group, 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Oct 31,2013, Tokyo

Ohkuboh H. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. DDW 2013 Poster Session, May 21, 2013, Orland, USA.

Ohkuboh H HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF SURGICAL SPECIMENS IN PATIENTS WITH CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN JAPANESE POPULATION. UEGW 2013 Poster Session, Oct 16, 2013, Berlin, German.

Abukawa D, Kakuta F, Takeyama J, Tazawa Y. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts in transient neonatal cholestasis. WCPGHAN 2012. Nov 14, 2012, Taipei, Taiwan.

Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A,. Outcomes are Different between Prenatal and Postnatal Diagnosed Cystic Biliary Atresia Infants. 13th APPSPGHAN&40th JSPGHAN. Nov 1, 2013, Tokyo.

Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Sato T, Nishi K, Nakamura M, Okamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Nio M. Analysis of 59 biliary atresia patients who required liver transplantation following with Kasai operation in a single institution 45th Annual Meeting of The Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2013, April,

Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H: Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012 (International Society of Studying Vascular Anomaly, 国際血管奇形研究学会) . Jun 16-19 , Malmo, Sweden

Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012. Oct 10, 2012, Seoul, Korea

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery . Oct 13-16, 2013, Berlin, Germany .

Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013. Apr.7-11, 2013, Sydney,

Australia

Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013. Jun 5-8,2013, Leipzig, Germany

Nakazawa A. Pathological Evaluation of Hypoganglionosis using Immunohistochemistry. PAPS2013. Apr 10, 2013, Hunter Valley, Australia.

Suzuki N, Hira A, Niwa A, Matsuo K, Takata M, Yabe M, Nakahata T, Saito M.: Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12-15, 2013, Boston, MA, USA.

Yoshida M, Kitaoka S, Yamane M, Tsukita K, Inoue H, Saito M, Nakahata T.: Spinal moter neurons generated from induced pluripotent stem cells derived from spinal muscular atrophy patients failed to cluster acetylcholine receptors at the neuromuscular junctions. 11th Annual Meeting of international Society for Stem Cell Research (ISSCR). Jul 12-15, 2013,Boston, MA, USA.

G . 知的財産の出願・登録状況

なし