

201324087B

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）〕

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

平成 24-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 高 木 正 稔

平成 26 (2014) 年 3 月

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）〕

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

平成 24-25 年度 総合研究報告書

研究代表者 高 木 正 稔

平成 26 (2014) 年 3 月



## 目 次

I.	班員名簿	7
II.	総合研究報告 高木正稔 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野)	11
III.	分担研究報告 水谷修紀 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野)・ ・ ・ 21 森尾友宏 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野)・ ・ ・ 27 長澤正之 (東京医科歯科大学小児医療調査研究講座)・ ・ ・ ・ ・ 35 石井榮一 (愛媛大学 大学院医学系研究科 小児医学分野)・ ・ ・ ・ ・ 38 金兼弘和 (富山大学 附属病院小児科)・ ・ ・ ・ ・ 41 滝田順子 (東京大学 医学部附属病院 無菌治療部・小児科)・ ・ ・ ・ ・ 46 杉本昌隆 (国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム)・ ・ ・ 53 林 泰秀 (群馬県立小児医療センター 院長)・ ・ ・ ・ ・ 57	
IV.	研究成果に関する刊行の一覧表	65
V.	別刷	79

# I . 班員名簿

班員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	高 木 正 稔	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	講 師
研究分担者	水 谷 修 紀	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	教 授
	森 尾 友 宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野	准 教 授
	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
	石 井 榮 一	愛媛大学大学院医学系研究科 小児医学分野	教 授
	金 兼 弘 和	富山大学附属病院 小児科	講 師
	滝 田 順 子	東京大学 医学部附属病院 無菌治療部	講 師
	杉 本 昌 隆	国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム	プロジェク トリーダー
	林 泰 秀	群馬県立小児医療センター 小児血液腫瘍	院 長

## Ⅱ. 総合研究報告書

「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」

研究代表者 高木 正稔

(東京医科歯科大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野・講師)

**研究要旨：** RALD 症例の集積と診断法の確立、その病態解析を行った。本研究から RALD と若年性骨髄単球性白血病(JMML)は連続した疾患概念であり。両者の間に線を引くことは困難であることが明らかとなった。JMML は一般的に造血幹細胞移植が必要な予後不良な疾患である。しかし RALD のように自己免疫症状を有し、RAS 変異を持つ細胞が存在するにもかかわらず、長期間、造血幹細胞移植なしに生存している症例があることが明らかとなった。また本疾患にミコフェノール酸モフェチルやゾレドロン酸が有用であり可能性が示唆された。また病態解明、治療法開発のための基盤として疾患特異的 iPS 細胞の樹立に成功した。

水谷修紀 東京医科歯科大学 教授  
森尾友宏 東京医科歯科大学 准教授  
長澤正之 東京医科歯科大学 教授  
石井榮一 愛媛大学 教授  
金兼弘和 富山大学 講師  
滝田順子 東京大学 講師  
杉本昌隆 国立長寿医療研究センター  
プロジェクトリーダー  
林 泰秀 群馬県立小児医療センター  
院長

パ増殖症候群(ALPS)と近似し、症状、一般検査所見からは両者を区別することは難しい。一方、若年性顆粒単球性白血病(JMML)は RAS-MAPK 経路の異常を基調とする疾患で RALD と同様に RAS 変異に基づいて発症する悪性腫瘍である。JMML の一部は自己免疫症状を伴い RALD に近い臨床症状を呈する症例も存在する。一般的に JMML は予後不良の疾患で救命には造血幹細胞移植が必須とされている。しかし軽微な化学療法、分化誘導療法や経過観察のみで寛解した症例も報告があり、自己免疫症状を伴う JMML と RALD の差異は明らかでない。本研究では希少疾患である RALD や自己免疫症状を伴う JMML 症例を集積することにより、疾患概念の確立を行い、行われた治療法を解析することにより、RALD に行える標準療法があるか検討を行った。またその病態を明らかにするための基礎的な研究を行った。

A. 研究目的

RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患(RALD)の臨床症状は自己免疫性リン

B. 研究方法

全国から RALD 疑い例の紹介を受け診断のための遺伝子検査の標準化を試みた。

希少疾患であり、一例一例の臨床情報を集積することにより、共通項の洗い出しおこなった。

RALD の表現系と ALPS とは臨床症状からは区別することができない。ALPS-FAS 以外の ALPS から RALD 類縁疾患がある可能性を考え遺伝子解析法を模索した。

RAS 変異がどの血液細胞系列に認められ、そして影響を与え、自己免疫疾患の発症に影響を与えるか、検討した。

RAS の変異の種類の違いが表現系に影響を与えるか検討した。

RAS による細胞増殖シグナルに細胞がどのように反応するか、分子細胞生物学的な解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、三省合同のゲノム指針に則り、患者又は両親から同意を得、当センターの倫理委員会の承認を得て行った

### C. 研究結果

RALD 症例より再生医療の実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的 iPS 細胞の樹立と新規治療法開発研究班と連携し患者由来疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。この細胞を樹立した患者は NRAS 変異を体細胞モザイクで有しており。NRAS 変異のある iPS 細胞および、NRAS 変異のない isogenic な iPS 細胞を樹立に成功し、今後これら iPS 細胞を用いて、RAS 阻害剤など治療法開発のための創薬研究を展開できる基盤を作成した。(高木)

JMML は一般的に造血幹細胞移植が必要な予後不良な疾患である。しかし RAS 変異を有する JMML の一部は造血幹細胞移植なしに生存することが知られている。これら視点から造血幹細胞移植なしに生存し、寛解

している JMML 症例を再検討した。興味深いことにこれら症例は依然として RAS の変異を持つ細胞が残存し、また自己免疫症状を呈しており、RALD に近い病態と考えられた。(水谷)

RALD に行われた治療は未介入、プレドニゾロン、シクロスポリ A、ミコフェノール酸モフェチル、造血幹細胞移植などであった。プレドニゾロンの自己免疫症状に対する有効性は臨床的に明らかであったが、高容量が必要であり、ミコフェノール酸モフェチルの有効性が示唆された。RALD 症例で RAS 阻害効果のあるゾレドロン酸の有効性を検討した。自己免疫症状の緩和と RAS 陽性コロニー数の低下がみられ、有効性が期待された。この臨床観察結果に基づき RALD に対するゾレドロン酸の有効性を検討するための臨床試験を計画し、IRB 承認を得た。(森尾)

変異のホットスポットであるコドン 13 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。(長澤)

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 と考えられるがあり、全エクソン解析の手法が試みられた。この結果 NRAS 遺伝子の変異が認められ RALD であることが明らかとなった。(金兼)

骨髓単核球より抽出した DNA で KRAS 遺伝子の G13D 変異を認めた。末梢血と骨髓の各細胞分画で KRAS 変異の有無を検討し、FLK 1+CD45-細胞(骨髓間葉系細胞)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。(石井)



異常な増殖シグナルを感知してチェックポイントを活性化させるためには、Cdkn2a 遺伝子座にコードされる INK4a と ARF タンパク質が不可欠な役割を持つ。活性化型 RAS による細胞調節機構を検討するために活性化型 RAS をマウス胎児線維芽細胞 (MEF) に導入したときの HuR の発現を解析した結果、HuR は ARF タンパク質の誘導とともに低下する傾向にあった。次に HuR の発現低下が Cdkn2a 遺伝子の発現に対しどのような影響を持つかを調べるために、RNAi を用いて MEF において HuR の発現阻害を行った。その結果、HuR 非存在下においては ARF タンパク質の発現に著しい上昇が見られた。(杉本)

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 領域内に存在する BCL2L14 および DDX47 が候補標的分子である可能性が示唆された。(滝田)

ALPS や RALD は自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血を呈する Evans 症候群を合併することがよく知られ、実際 Evans 症候群の半数程度が ALPS である可能性が示唆されている。今回、皮膚粘膜カンジダ症候群の経過中に Evans 症候群と心嚢液貯留を認めた一例が解析されたが、FAS, NRAS, KRAS 遺伝子の解析で変異はなく、STAT1 の変異がその責任遺伝子と考えられた。また名古屋大学との共同研究で自然寛解した JMML の一症例が体細胞モザイクであることを明らかとした。(林)

#### D. 考察

造血幹細胞移植なしで生存している JMML 症例は寛解後も RAS 変異を抱えたままであり何らかの免疫異常を呈することが明らかとなった。症状的に ALPS/RALD に非常に近い症例も存在し、RALD と JMML

の差が非常にあいまいであることが明らかとなった。従来から提唱されている JMML の診断基準からはこういった症例と RALD を区別することは困難であり、ひとたび JMML と診断されてしまえば造血幹細胞移植が選択されてしまうので、今後造血幹細胞移植なしに生存できる JMML を選別する方法の確立が急務と考えられた。また過去に JMML の罹患歴が明らかであればその後の続発する自己免疫症状は RALD 類似の病態とで説明できることが明らかとなった。しかし JMML の既往歴がなく、その存在が見落とされていた場合、後になって出現した自己免疫症状のみを見ると RALD 診断されてしまうと考えられ、RALD と JMML は連続した疾患概念であることが明らかとなった。

RALD は ALPS と同様にプレドニゾンにより自己免疫症状の緩和が見られることが明らかとなった。しかしプレドニゾン反応不良で、呼吸器症状の悪化から造血幹細胞移植が行われた症例もあった。また一方で治療介入なしに経過が安定している症例もあった。また RAS 阻害効果が分子説学的に予想されるミコフェノール酸モフェチルの有用性が示唆された。このように症例ごとに様々な治療方針がとられており、症状に見合った治療法の選択が必要なことが明らかとなった。また RAS-MAPK を標的とした新規分子標的薬開発の必要性が求められる。そこで難治例に対し RAS 阻害効果のあるゾレドロン酸の有効性を検討した。自己免疫症状の緩和と RAS 陽性コロニー数の低下がみられ、有効性が期待された。

自己免疫症状を呈する RALD および JMML いずれもがリンパ球系列に RAS 変異を持つ細胞があり、リンパ球系統での RAS 変異細胞の存在が RALD の発症、自己免疫症状のある JMML に深く関与している可能性が示唆された。

RAS 遺伝子変異による細胞への影響や JMML や RALD 類似疾患の遺伝子解析が行われ、その病態の解明が進められた。しかし現時点では自己免疫症状のある JMML と RALD を区別しうる遺伝学的背景については明らかにすることはできなかった。しかしながらリンパ球系に RAS 遺伝子変異があ

ると自己免疫症状を呈することが明らかとなった。次なる課題としてはリンパ球系に *RAS* 遺伝子変異があるとなぜ自己免疫症状を呈するのか、その最適な治療法は何かを明らかにしていかななくてはならない。また自然寛解する JMML と急速に症状の進行がみられる、*RAS* 変異のある JMML があるが、両者を区別する明確な指標が存在しない。林らの研究で見出された *RAS* の体細胞モザイクの症例は長期の経過で腫瘍化には至っていないが、滝田らの研究では *RAS* の体細胞モザイクを持つ症例から急性転化に至った症例が報告され、この問題は早急に解決しなくてはならない最大の課題と考えられた。全エクソン解析など手法を取り入れることにより、今後、解決の糸口が見出されることを期待する。この中で「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的 iPS 細胞の樹立と新規治療法開発研究班と連携し患者由来疾患特異的 iPS 細胞を樹立できたことは大きな一歩と考える。これらを利用し創薬に向けて少しずつ前進している。

#### E. 結論

RALD と JMML は連続した疾患概念であり、従来 JMML と診断されていた症例の中に RALD が含まれる可能性があることが明らかとなった。JMML は基本的に造血幹細胞移植が必要な血液悪性腫瘍であり、現在の診断基準を用いると造血幹細胞移植なしに生存できる RALD または JMML を含有してしまうことが明らかになり、診断基準の再検討が必要なのではないかと考えられた。しかし現時点では造血幹細胞移植が必要な *RAS* 変異のある JMML と造血幹細胞移植なしに生存できる *RAS* 変異のある JMML とを区別することは出来ず、今後の分子細胞生物学的な解析を通して、両者を区別していくための研究を早急に行う必要があると考えられた。RALD の治療法としてステロイドを含めた免疫抑制剤が臨床症状の緩和に有用であることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takagi M, Sato M, Piao J, Miyamoto S, Isoda T, Kitagawa M, Honda H, Mizutani S. ATM-dependent DNA damage-response pathway as a determinant in Chronic Myelogenous Leukemia. *DNA Repair*. 2013 Jul;12(7):500-7.
2. Takagi M, Piao J, Lin L, Kawaguchi H, Imai C, Ogawa A, Watanabe A, Akiyama K, Kobayashi C, Mori M, Ko K, Sugimoto M, Mizutani S. Autoimmunity and persistent *RAS*-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1926-8
3. Unno J, Takagi M, Piao J, Sugimoto M, Honda F, Maeda D, Masutani M, Kiyono T, Watanabe F, Morio T, Teraoka H, Mizutani S. Artemis-dependent DNA double-strand break formation at stalled replication forks. *Cancer Sci*. 2013 Jun;104(6):703-10
4. Tamaichi H, Sato M, Porter AC, Shimizu T, Mizutani S, Takagi M. Ataxia telangiectasia mutated-dependent regulation of topoisomerase II alpha expression and sensitivity to topoisomerase II inhibitor. *Cancer Sci*. 2013 Feb;104(2):178-84.
5. Machida S, Tomizawa D, Tamaichi H, Okawa T, Endo A, Imai K, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S, Takagi M. Successful treatment of diffuse large B cell lymphoma in a patient with ataxia telangiectasia using rituximab. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Aug;35(6):482-5
6. Nagasawa M, Ohkawa T, Endo A, Mitsuiki N, Ono T, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Kajiwarra M, Morio T, Mizutani S. Early coagulation disorder after allogeneic stem cell transplantation is a strong prognostic factor for transplantation-related mortality, and intervention with recombinant human thrombomodulin improves the outcome: a single-center experience. *Int J Hematol*. 2013 Nov;98(5):533-42.
7. Mizutani S, Takagi M. XCIND as a genetic disease of X-irradiation hypersensitivity and cancer

- susceptibility. *Int J Hematol*. 2013 Jan;97(1):37-42.
8. Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwar M, Araki S, Nagasawa M, Morio T, Takagi M, Mizutani S. Irreversible leukoencephalopathy after reduced-intensity stem cell transplantation in adyskeratosis congenita patient with TINF2 mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 May;35(4):e178-82.
  9. Isoda T, Takagi M, Piao J, Nakagama S, Sato M, 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 Jul 26;120(4):789-9
  10. Piao J, Sakurai N, Iwamoto S, Nishioka J, Nakatani K, Komada Y, Mizutani S, Takagi M. Functional studies of a novel germline p53 splicing mutation identified in a patient with Li-Fraumeni-like syndrome. *Mol Carcinog*. 2013 Oct;52(10):770-6.
  11. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T. The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nat Immunol*. 2012 Feb 26;13(4):369-78
  12. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2376-84.
  13. Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim ES, Lee SK, 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 Commun*. 2012 Jan 6;417(1):162-8.
  14. 高木正稔, 今井耕輔, 森尾友宏, 水谷修紀. 原発性免疫不全症候群関連の免疫性血小板減少症. *臨床血液* 2013 54(4) 357-64
  2. 学会発表
    1. Kaneko S, Takagi M, Fukawatase Y, Umezawa A, Mizutani S. Derivation of neural stem cell via iPS cell from ataxia telangiectasia patient. 14th International workshop on Ataxia Telangiectasia Feb.7-11, 2012 Delhi, India
    2. Isoda T, Takagi M, Piao J, Sato M, Masuda K, Ikawa T, Azuma M, Morio T, Kawamoto H, Mizutani S. Visualization of chromosomal translocation and early T-cell development failure in ATM deficiency Ataxia telangiectasia workshop. Feb.7-11, 2012 Delhi, India
    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. 高木正稔, 金子節子, 今井耕介, 小川誠司, 小島勢二, 森尾友宏, 水谷修紀. ATM変異のない毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia 疑い症例のエクソーム解析. 第6回日本免疫不全症研究会 2013.1.26 東京
    5. 高木正稔, 朴今花, 水谷修紀, 川口裕之, 秋山康介, 森麻希子, 康勝好, 今井千速, 渡辺輝浩, 小川淳, 小林千恵, RALDの視点から見たRAS変異陽性J MML 第18回小児MDS治療研究会 2013.6.2 名古屋
    6. 窪川芽衣, 揚曦, 吉田健一, 高木正稔, 菊地雅子, 横田俊平, 松田和之, 小池健一, 村松秀城, 奥野友介, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 小島勢二, 小川誠司, 金兼弘和. NRAS変異を有する自己免疫性リンパ増殖症候群様疾患の1例, 第4回関東甲信越免疫不全症研究会 2013.9.22 東京
    7. 高木正稔, 益谷美都子, 水谷修紀. E2 A-HLF陽性急性リンパ性白血病に対

- するPARP阻害剤の有効性、第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5 横浜
8. 高木正稔.毛細血管拡張性運動失調症-原発性免疫不全症から血液悪性腫瘍発症機構に迫る- 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  9. Masatoshi Takagi, Jinhua Piao, Takahiro Kamiya, Takeshi Inukai, Kanji Sugita, Kazuma Ohyashiki, Mitsuko Masutani, Shuki Mizutani. Sensitivity to PARP inhibitor in acute lymphoblastic leukemia, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  10. Akifumi Endo, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Harutaka Katano, Naoki Inoue, Tetsushi Yoshikawa, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio, Shuki Mizutani. CIHV-6 was activated in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  11. Chika Kobayashi, Teppei Okawa, Daisuke Tomizawa, Mari Tezuka, Kohsuke Imai, Masatoshi Takagi, Michiko Kajiwara, Masayuki Nagasawa, Tomohiro Morio, Shuki Mizutani. A case with refractory langerhans cell histiocytosis responded to combination of 2-CdA and Ara-C, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  12. Mari Tezuka, Kei Iwata, Chika Kobayashi, Shinpei Baba, Teppei Okawa, Keisuke Nakajima, Daisuke Tomizawa, Yuji Sugawara, Masatoshi Takagi, Masayuki Nagasawa, Shuki Mizutani. Critical illness myopathy following endotoxin shock in a case of acute lymphoblastic leukemia, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  13. 小林千佳、宮脇零士、青木由貴、今井耕輔、富澤大輔、梶原道子、高木正稔、森尾友宏、水谷修紀. 重症先天性好中球減少症 (ELANE変異) に対する非血縁者間同種臍帯血移植、第19回小児H-SCT研究会 2013.10.25 東京
  14. 高木正稔. RAS 関連自己免疫性リンパ増殖症様疾患(RALD) 第 116 回日本小児科学会学術集会シンポジウム 2013.4.21 広島
  15. 大川哲平, 遠藤明史, 富澤大輔, 今井耕介, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. IKBA 遺伝子異常 (外胚様形成免疫不全症) に対し非血縁者間骨髄移植を施行した1例. 第5回日本免疫不全症研究会 2012.1.21 東京
  16. 磯田健志, 高木正稔, 朴今花, 増田喬子, 伊川友活, 東みゆき, 森尾友宏, 河本宏, 水谷修紀. ATM 欠損早期 T 細胞分化におけるリンパ球分化異常と発がんへの分岐点を可視化. Visualization of bifurcation into immunodefect and oncogenesis in early thymocyte lacking ATM. 第5回日本免疫不全症研究会 2012.1.21 東京
  17. Sato M, Takagi M, Piao J, Isoda T, Honda H, Yasuda A, Mizutani S. ATM haploinsufficiency and acceleration of cancer development International symposium 50th Anniversary of RIRBM, Hiroshima University Feb.20-21, 2012 Hiroshima
  18. 高木正稔. RAS 関連自己免疫性リンパ増殖様疾患(RALD)の発見とその病態解析 第31回小児血液腫瘍症例検討会 2012.4.14 東京
  19. 磯田健志, 高木正稔, 朴今花, 増田喬子, 伊川友活, 東みゆき, 森尾友宏, 河本宏, 水谷修紀. ATM 欠損 T 細胞分化の DN 期における T リンパ球減少の原因と染色体転座の関係. 第115回日本小児科学会学術集会 2012.4.20-22 福岡
  20. 遠藤明史, 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 の再活性化が疑われた重症複合免疫不全症の乳児. 第115回日本小児科学会学術集会 2012.4.20-22 福岡
  21. 高木正稔. 放射線感受性に関わる分子と血液腫瘍発症に関して. 第52回日本リンパ網内系学会総会 2012.6.15 福島
  22. 尾崎富美子, 狩野博嗣, 金兼弘和, 野々山恵章, Sang-Kyou Lee, 高木正稔, 水谷修紀, 森尾友宏. 先天性免疫不全症



- の病態解析, およびタンパク導入法を用いた治療法の探索. 第 40 回 日本臨床免疫学会 2012.9.27-29 東京
23. Takagi M, Piao J, Matsutani M, Ohyashiki K, Mizutani S. PARP inhibitor selectively induces cell death in E2A-PBX1 or E2A-HLF positive leukemia. 第 71 回日本癌学会学術総会 2012.9.19-21 札幌
  24. 高木正稔. リンパ球分化過程における染色体転座発生の可視化, RAS 変異による自己免疫疾患. BioJapan 2012.10.10-12 横浜
  25. Aoki Y, Suzuki N, Takagi M, Tomizawa D, Koh K, Ishii E, Tomizawa M, Saito Y, Ohara O, Mizutani S, Ishikawa F. Distinct pathogenesis of infant mixed-lineage leukemia with MLL-AF4 and MLL-AF9 translocations. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  26. Sugimoto K, Suzuki H, Fujimura T, Ono A, Kaga N, Takagi M, Isobe Y, Sasaki M, Taka H, Mori T, Mizutani S, Miyazono K, Komatsu N. L-asparaginase targets glutamine addiction in ALL. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  27. 手束真理, 今井耕輔, 高山かおる, 佐藤祐子, 満生紀子, 大川哲平, 磯田健志, 富澤大輔, 高木正稔, 長澤正之, 森尾友宏, 水谷修紀. Omenn 症候群を呈した完全型 DiGeorge 症候群の 1 女児例. 第 3 回関東甲越免疫不全症研究会 2012.9.22 東京
  28. 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 2012.10.21 京都
  29. Takagi M, Piao J, Kamiya T, Masutani M, Ohyashiki K, Mizutani S. PARP inhibitor selectively induces cell death in E2A-PBX1 or E2A-HLF positive leukemia. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  30. Takagi M, Imai K, Nakagawa M, Morio T, Mizutani S. The Research Front Line of Immune Thrombocytopenia Chronic immune thrombocytopenia as a disease with or without association of defined diseases in children. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  31. Endou A, Ookawa T, Tomizawa D, Imai K, Takagi M, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S. Acute myeloid leukemia with EWSR1 split signal. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  32. 玉一博之, 朴今花, 櫻井直人, 岩本彰太郎, 駒田美弘, 西岡淳二, 中谷中, 高木正稔, 水谷修紀. Li-Fraumeni 様症候群より同定されたスプライス変異 p53 の機能解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30-12.2 横浜
  33. Aoki Y, Sato Y, Hijikata A, Watanabe T, Takagi M, Suzuki N, Tomizawa D, Koh K, Ishii E, Ohara O, Mizutani S, Ishikawa F. Leukemia initiating cells in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangement. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30-12.2 横浜
  34. Takagi M, Piao J, Kamiya T, Masutani M, Mizutani S. PARP inhibitor selectively induce cell death in E2A-PBX1 and E2A-HLF positive leukemia. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30-12.2 横浜
  35. 高木正稔, 佐藤正樹, 朴今花, 本田博章, 水谷修紀. 慢性骨髄性白血病 急性転化における DNA 損傷応答機構の関与. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 2012.11.30-12.2 横浜
  36. 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 2012.11.30-12.2 横浜
  37. 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  
骨髄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 2012.11.30-12.2  
横浜

38. 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、同胞間骨髄移植を施  
行した一例. 第 54 回日本小児血液・が  
ん学会学術集会 2012.11.30-12.2 横浜

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### Ⅲ. 分担研究報告書

「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」

—自然寛解する若年性骨髄単球性白血病(JMML)の分子細胞生物学的解析—

研究分担者 水谷 修紀

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野・教授)

**研究要旨：** 自己免疫性リンパ球増殖症候群(ALPS)類縁疾患であるRAS関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)はその病態、症状に不明な点が多く若年性顆粒単球性白血病(JMML)との差異が問題となっている。JMMLは予後不良な疾患であるが、RAS変異を有するJMMLの一部は造血幹細胞移植なしに生存することが知られている。これら視点から造血幹細胞移植なしに生存しているJMML症例を後方視的に再検討した。全ての症例でJMMLは完解していたものの、これら症例では依然として末梢血細胞にRASの変異を持つ細胞が残存し、また自己免疫症状を呈している例があり、RALDに近い病態と考えられた。

#### A. 研究目的

自己免疫性リンパ球増殖症候群 Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)はアポトーシスの障害により肝脾腫、リンパ節腫脹などのリンパ増殖を示し自己免疫疾患を合併する症候群で FAS や FAS リガンドの異常が知られている。一方で我々の同定した RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)も臨床症状は ALPS と近似し、症状、一般検査所見からは両者を区別することは難しい。若年性顆粒単球性白血病(JMML)は RAS-MAPK 経路の異常を基調とする疾患で RALD と同様に RAS 変異に基づいて発症する疾患である。その一部は自己免疫症状を伴い、こういった観点からは RALD に近い症例も存在する。しかし国際的な診断基準からは末梢血単球数増加が必須で、これは RALD には観察されない。一般的に JMML は予後不良の疾患で救命には造血幹細胞

移植が必須とされている。しかし軽微な化学療法、分化誘導療法や経過観察のみで寛解した症例も報告があり、RALD と自己免疫症状を伴う JMML と RALD の差異は明らかでない。自然寛解した JMML を中心に症例を集積し RALD との差異を明らかにする。

#### B. 研究方法

JMML 診断中核施設より患者診療施設、担当医情報を入手し、担当医に造血幹細胞移植なしで生存している JMML 患者の有無を質問する。造血幹細胞移植なしで生存している JMML がいたら、主治医より患者、または、及び代諾者に RAS 変異のある腫瘍細胞の残存病変検索の可否を訪ね、承諾の得られたケースについて変異細胞の有無を検索する。また免疫グロブリン値、肝脾腫の有無の臨床情報を入手する。



(倫理面への配慮)

RAS 変異のある腫瘍細胞の残存病変の有無の検索は連結不可能匿名化で行われた。遺伝子解析にあたっては、三省合同のゲノム指針に則り、患者又は両親から同意を得、当センターの倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

6名の造血幹細胞移植なしで生存しているJMML患者が同定された。このうち4名で高ガンマグロブリン血症が認められ、全例で何らかの自己抗体が陽性であった。2例ではALPS/RALDと類似の臨床所見を示し、またこのうち1例はSLE様の症状を呈していた。

6症例全てでRAS変異をもつ血液細胞が残存し、変異はTリンパ球、Bリンパ球、骨髄単球すべての血球系細胞に認められた。これら細胞はTCR受容体の解析からpolyclonalであることが明らかとなった。またRALDの分子生物学的特徴とされるBim蛋白質の発現量低下が見られた。

また現在まで3例報告のあった本邦の症例のほか新たに2例のRALD疑い例が集積した。しかしこれら症例はJMMLの診断基準を満たすものであった。

### D. 考察

JMMLは予後不良の血液腫瘍性疾患で、造血幹細胞移植が唯一の治療法とされる。しかしながら造血幹細胞移植なしで生存している症例も存在し、その多くがRAS変異を抱えたままであり、何らかの免疫異常を呈することが明らかとなった。症状的にALPS/RALDに非常に近い症例も存在し、RALDとJMMLの差が非常にあいまいであることが明らかとなった。しかしJMMLは基本的に予後不良疾患であり造血幹細胞移植が唯一の治療法とされる。一方RALDの長期的予後は明らかとなっていないが、免疫抑制剤の使用である程度の間、症状の緩和が得られる可能性が示唆され、自然寛

解も期待され、造血幹細胞移植の適応は慎重に検討する必要があると考える。JMML罹患後、造血幹細胞移植なしで、長期生存し自己免疫疾患を合併する症例があることが明らかとなったので、JMMLの従来の診断基準はRALDを包括するものであり、本当の意味での予後不良JMMLを抽出するには不十分であると考えられた。

### E. 結論

RAS変異のあるJMMLのうち自然寛解を示す一群があることが明らかとなった。またこのうちの一部は自己免疫症状を呈していた。こういった症例は診断当初JMMLの診断基準を満たしてはいたが、よりRALDに近い病態と考えられた。RAS変異のあるJMMLに対し治療法の選択を考える上で造血幹細胞移植の選択は慎重にあるべきと考えられた。また従来のJMMLの診断基準をRALDの存在を含め再考する余地があると考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takagi M, Sato M, Piao J, Miyamoto S, Isoda T, Kitagawa M, Honda H, Mizutani S. ATM-dependent DNA damage-response pathway as a determinant in Chronic Myelogenous Leukemia. *DNA Repair*. 2013 Jul;12(7):500-7.
2. Takagi M, Piao J, Lin L, Kawaguchi H, Imai C, Ogawa A, Watanabe A, Akiyama K, Kobayashi C, Mori M, Ko K, Sugimoto M, Mizutani S. Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1926-8
3. Unno J, Takagi M, Piao J, Sugimoto M, Honda F, Maeda D, Masutani M, Kiyono T, Watanabe F, Morio T, Teraoka H, Mizutani S. Artemis-dependent DNA double-strand break formation at stalled replication forks. *Cancer Sci*. 2013 Jun;104(6):703-10
4. Tamaichi H, Sato M, Porter AC, Shimizu T, Mizutani S, Takagi M. Ataxia telangiectasia mutated-dependent regulation of topoisomerase II alpha expression and

- sensitivity to topoisomerase II inhibitor. *Cancer Sci.* 2013 Feb;104(2):178-84.
5. Machida S, Tomizawa D, Tamaichi H, Okawa T, Endo A, Imai K, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S, Takagi M. Successful treatment of diffuse large B cell lymphoma in a patient with ataxia telangiectasia using rituximab. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Aug;35(6):482-5
  6. Nagasawa M, Ohkawa T, Endo A, Mitsui N, Ono T, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D, Takagi M, Kajiwara M, Morio T, Mizutani S. Early coagulation disorder after allogeneic stem cell transplantation is a strong prognostic factor for transplantation-related mortality, and intervention with recombinant human thrombomodulin improves the outcome: a single-center experience. *Int J Hematol.* 2013 Nov;98(5):533-42.
  7. Mizutani S, Takagi M. XCIND as a genetic disease of X-irradiation hypersensitivity and cancer susceptibility. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):37-42.
  8. Isoda T, Mitsui 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 adyskeratosis congenita patient with TINF2 mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 May;35(4):e178-82.
  9. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2013 Nov;98(5):578-88.
  10. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol.* 2013 Jul;98(1):74-88.
  11. Shimizu K, Yamagata K, Kurokawa M, Mizutani S, Tsunematsu Y, Kitabayashi I. Roles of AML1/RUNX1 in T-cell malignancy induced by loss of p53. *Cancer Sci.* 2013 Aug;104(8):1033-8.
  12. Hosokawa S, Haraguchi G, Sasaki A, Arai H, Muto S, Itai A, Doi S, Mizutani S, Isobe M. Pathophysiological roles of nuclear factor kappaB (NF-kB) in pulmonary arterial hypertension: effects of synthetic selective NF-kB inhibitor IMD-0354. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 1;99(1):35-43.
  13. Takizawa F, Mizutani S, Ogawa Y, Sawada N. Glucose-independent persistence of PAI-1 gene expression and H3K4 tri-methylation in type 1 diabetic mouse endothelium: implication in metabolic memory. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Mar 29;433(1):66-72.
  14. Mizutani S. Guest editorial: recent advances in the genetic basis of childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):1-2.
  15. Urayama KY, Chokkalingam AP, Manabe A, Mizutani S. Current evidence for an inherited genetic basis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):3-19.
  16. Matsubara Y, Ono M, Miyai K, Takizawa F, Takasawa K, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocr J.* 2013;60(2):149-54.
  17. Isoda T, Takagi M, Piao J, Nakagama S, Sato M, 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(4):789-99.
  18. 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(1):198-208.

19. Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T. The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils. *Nat Immunol*. 2012;26;13(4):369-78.
  20. Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim ES, Lee SK, 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 Commun*. 2012 ;417(1):162-8.
  21. Sato R, Iizumi S, Kim ES, Honda F, Lee SK, 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(3):299-310.
  22. 高木正稔, 今井耕輔, 森尾友宏, 水谷修紀. 原発性免疫不全症候群関連の免疫性血小板減少症. *臨床血液* 2013 54(4) 357-64
2. 学会発表
1. Kaneko S, Takagi M, Fukawatase Y, Umezawa A, Mizutani S. Derivation of neural stem cell via iPS cell from ataxia telangiectasia patient. 14th International workshop on Ataxia Telangiectasia Feb.7-11, 2012 Delhi, India
  2. Isoda T, Takagi M, Piao J, Sato M, Masuda K, Ikawa T, Azuma M, Morio T, Kawamoto H, Mizutani S. Visualization of chromosomal translocation and early T-cell development failure in ATM deficiency Ataxia telangiectasia workshop. Feb.7-11, 2012 Delhi, India
  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. 高木正稔, 金子節子, 今井耕介, 小川誠司, 小島勢二, 森尾友宏, 水谷修紀. ATM 変異のない毛細血管拡張性運動失調症 Ataxia Telangiectasia 疑い症例のエクソーム解析. 第6回日本免疫不全症研究会 2013.1.26 東京
  5. 高木正稔, 朴今花, 水谷修紀, 川口裕之, 秋山康介, 森麻希子, 康勝好, 今井千速, 渡辺輝浩, 小川淳, 小林千恵, RALDの視点から見たRAS変異陽性JM ML 第18回小児MDS治療研究会 2013.6.2 名古屋
  6. 高木正稔, 益谷美都子, 水谷修紀. E2A-HLF陽性急性リンパ性白血病に対するPARP阻害剤の有効性. 第72回日本癌学会学術総会 2013.10.3-5 横浜
  7. Masatoshi Takagi, Jinhua Piao, Takahiro Kamiya, Takeshi Inukai, Kanji Sugita, Kazuma Ohyashiki, Mitsuko Masutani, Shuki Mizutani. Sensitivity to PARP inhibitor in acute lymphoblastic leukemia, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  8. Akifumi Endo, Ken Watanabe, Norio Shimizu, Harutaka Katano, Naoki Inoue, Tetsushi Yoshikawa, Masatoshi Takagi, Kohsuke Imai, Tomohiro Morio, Shuki Mizutani. CIHHV-6 was activated in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  9. Chika Kobayashi, Teppei Okawa, Daisuke Tomizawa, Mari Tezuka, Kohsuke Imai, Masatoshi Takagi, Michiko Kajiwara, Masayuki Nagasawa, Tomohiro Morio, Shuki Mizutani. A case with refractory langerhans cell histiocytosis responded to combination of 2-CdA and Ara-C, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
  10. Mari Tezuka, Kei Iwata, Chika Kobayashi, Shinpei Baba, Teppei Okawa, Keisuke Nakajima, Daisuke Tomizawa, Yuj i Sugawara, Masatoshi Takagi, Masayuki Nagasawa, Shuki Mizutani. Critical illness myopathy following endotoxins hock in a case of acute lymphoblastic

- leukemia, 第75回日本血液学会学術集会 2013.10.11-13 札幌
11. 小林千佳、宮脇零士、青木由貴、今井耕輔、富澤大輔、梶原道子、高木正稔、森尾友宏、水谷修紀. 重症先天性好中球減少症 (ELANE変異) に対する非血縁者間同種臍帯血移植、第19回小児H-SCT研究会 2013.10.25 東京
  12. Mizutani S. T-cell development failure and chromosome 14 translocation in Ataxia-Telangiectasia. A-T Clinical Research Conference 2012. Cambridge, UK. 21-23 June 2012
  13. 大川哲平、遠藤明史、富澤大輔、今井耕介、高木正稔、長澤正之、森尾友宏、水谷修紀. IKBA 遺伝子異常 (外胚様形成免疫不全症) に対し非血縁者間骨髓移植を施行した1例. 第5回日本免疫不全症研究会 2012.1.21 東京
  14. 磯田健志、高木正稔、朴今花、増田喬子、伊川友活、東みゆき、森尾友宏、河本宏、水谷修紀. ATM 欠損早期T細胞分化におけるリンパ球分化異常と発がんへの分岐点を可視化. Visualization of bifurcation into immunodefect and oncogenesis in early thymocyte lacking ATM. 第5回日本免疫不全症研究会 2012.1.21 東京
  15. Sato M, Takagi M, Piao J, Isoda T, Honda H, Yasuda A, Mizutani S. ATM haploinsufficiency and acceleration of cancer development International symposium 50th Anniversary of RIRBM, Hiroshima University Feb.20-21, 2012 Hiroshima
  16. 磯田健志、高木正稔、朴今花、増田喬子、伊川友活、東みゆき、森尾友宏、河本宏、水谷修紀. ATM 欠損 T 細胞分化の DN 期における T リンパ球減少の原因と染色体転座の関係. 第115回日本小児科学会学術集会 2012.4.20-22 福岡
  17. 遠藤明史、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 の再活性化が疑われた重症複合免疫不全症の乳児. 第115回日本小児科学会学術集会 2012.4.20-22 福岡
  18. Takagi M, Piao J, Matsutani M, Ohyashiki K, Mizutani S. PARP inhibitor selectively induces cell death in E2A-PBX1 or E2A-HLF positive leukemia. 第71回日本癌学会学術総会 2012.9.19-21 札幌
  19. Aoki Y, Suzuki N, Takagi M, Tomizawa D, Koh K, Ishii E, Tomizawa M, Saito Y, Ohara O, Mizutani S, Ishikawa F. Distinct pathogenesis of infant mixed-lineage leukemia with MLL-AF4 and MLL-AF9 translocations. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  20. Sugimoto K, Suzuki H, Fujimura T, Ono A, Kaga N, Takagi M, Isobe Y, Sasaki M, Taka H, Mori T, Mizutani S, Miyazono K, Komatsu N. L-asparaginase targets glutamine addiction in ALL. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  21. 手束真理、今井耕輔、高山かおる、佐藤祐子、満生紀子、大川哲平、磯田健志、宮澤大輔、高木正稔、長澤正之、森尾友宏、水谷修紀. 『Omenn 症候群を呈した完全型 DiGeorge 症候群の1女児例』第3回関東甲越免疫不全症研究会 2012.9.22 東京
  22. 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 2012.10.21 京都
  23. Takagi M, Piao J, Kamiya T, Matsutani M, Ohyashiki K, Mizutani S. PARP inhibitor selectively induces cell death in E2A-PBX1 or E2A-HLF positive leukemia. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  24. Takagi M, Imai K, Nakagawa M, Morio T, Mizutani S. The Research Front Line of Immune Thrombocytopenia Chronic immune thrombocytopenia as a disease with or without association of defined diseases in children. 第74回日本血液学会学術集会 2012.10.19-21 京都
  25. Endou A, Ookawa T, Tomizawa D, Imai K,