

201331012B

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び

診断・治療法の開発に関する研究

平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 小島 勢二

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び

診断・治療法の開発に関する研究

平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 小島 勢二

平成 26 (2014) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告書		
稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究 (研究総括、中央診断、データ管理) .....	1	
名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学		小島 勢二
II. 分担研究報告書		
若年性骨髄単球性白血病における全エクソーム解析 .....	17	
名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学		小島 勢二
<b>Fanconi 貧血</b> の診断・遺伝子解析・治療法の開発に関する研究 .....	21	
東海大学医学部基盤診療学系 臨床検査学		矢部 みはる
ファンconi貧血の遺伝子解析 .....	25	
京都大学放射線生物研究センター DNA 損傷シグナル研究分野		高田 穰
<b>Diamond-Blackfan 貧血</b> の網羅的遺伝子解析に関する研究 .....	28	
弘前大学大学院医学研究科 小児科学		伊藤 悦郎
血管基底膜異常による先天性溶血性貧血の新規病型の同定 .....	33	
東京女子医科大学大学院 輸血・細胞プロセシング科		菅野 仁
九州大学大学院医学研究院 周産期小児医療学		大賀 正一
先天性角化不全症における新規遺伝子の変異の探索 .....	37	
日本医科大学 血液内科		山口 博樹
先天性好中球減少症の遺伝子解析 .....	41	
広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学		小林 正夫
信州大学医学部 小児医学		小池 健一
<b>Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)</b> の臨床データ解析 .....	45	
聖路加国際病院 小児科		真部 淳
<b>Shwachman-Diamond 症候群</b> の原因究明及び診断・治療法の開発 .....	48	
京都大学大学院医学研究科 発達小児科学		渡邊 健一郎

分類不能血液疾患の原因究明ならびに治療法の確立 富山大学附属病院 小児科	金兼 弘和	51
遺伝性鉄芽球性貧血の新規変異遺伝子の同定 東北大学大学院医学系研究科 血液・免疫病学分野	張替 秀郎	55
先天性顆粒放出異常症の遺伝子異常の探索的研究 愛媛大学大学院医学系研究科 小児科学	石井 榮一	58
毛細血管拡張性運動失調症類縁疾患の責任遺伝子の同定 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	水谷 修紀	61
ダウン症候群でみられる一過性骨髄異常増殖症の網羅的遺伝子解析に関する研究 .....	林 泰秀 伊藤 悦郎	63
先天性血小板減少症の遺伝子解析 名古屋医療センター臨床研究センター 高度診断研究部	國島 伸治	80
小児血液疾患登録による稀少小児遺伝性血液疾患のデータベース構築 .....	小原 明	85
次世代シーケンサーを用いた稀少小児遺伝性血液疾患の原因遺伝子探索 .....	小川 誠司	88
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		101
IV. 研究成果の刊行物・別冊		105

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

－ 総合研究報告書 －

総括研究報告書

稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究

研究代表者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 教授

研究要旨

稀少小児遺伝性血液疾患については、ここ数年、原因遺伝子の解明がすすみ、遺伝子診断に基づく正確な診断が可能となってきたが、未だに原因遺伝子が不明の症例も多い。本研究班は、遺伝性血液疾患のうち、**Fanconi 貧血(FA)**、**先天性赤芽球ろう(DBA)**、**先天性角化不全症(DKC)**、**遺伝性鉄芽球性貧血(SA)**、**先天性好中球減少症(SCN)**、**先天性顆粒放出異常症(HLH)**、**毛細血管拡張性小脳失調症(AT)**、**一過性骨髄異常増殖症(TAM)**、**Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)**、**Shwachman-Diamond syndrome(SBDS)**、**先天性血小板減少症**、**先天性溶血性貧血**、**先天性免疫・骨髄不全症**、**若年型骨髄単球性白血病(JMML)**の各疾患研究班と次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を担当する東大がんゲノムプロジェクト/京都大学医学系研究科腫瘍生物学（小川研）、東大医科研ヒトゲノム解析センター（宮野研）から構成されている。これまでに、**399**症例の全エクソンシーケンスを終了した。その内訳は、先天性血小板減少症 **53**例、**DBA 70**例、溶血性貧血 **46**例、**FA 77**例、**DKC 30**例、分類不能疾患 **43**例、**CDA 14**例、**遺伝性鉄芽球性貧血 12**例、**AT 10**例、**HLH 6**例、**JMML13**例、**TAM25**例である。現在までに、先天性血小板減少症班(**ACTIN1**)、**DBA班(RPS27, RPL27)**、**TAM/AMKL班(RAD21, STAG2, NIPBL, SMC1A, SAC)**、**JMML班(SETBP1)**で新規責任遺伝子の発見を論文化し、さらに**7**疾患について候補遺伝子の機能解析をおこなっている。また、**20%**の症例では、既知の責任遺伝子の同定が可能であった。これらの結果に基づき、**195**の遺伝子パネルを作成し、小児遺伝性血液疾患に対するターゲットシーケンスによる遺伝子診断システムを確立しその有用性を検討中である。

研究分担者

矢部 みはる	東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学	准教授
高田 穰	京都大学放射線生物研究センター	教授
伊藤 悦朗	弘前大学大学院医学研究科小児科学	教授
菅野 仁	東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科	教授
山口 博樹	日本医科大学血液内科	講師
小林 正夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学	教授
小池 健一	信州大学医学部小児医学	教授
真部 淳	聖路加国際病院小児科	医長
渡邊 健一郎	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	講師
金兼 弘和	富山大学附属病院小児科	講師
張替 秀郎	東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野	教授
石井 榮一	愛媛大学大学院医学系研究科小児科学	教授
水谷 修紀	東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野	教授
林 泰秀	群馬県立小児医療センター	院長
國島 伸二	名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部	室長
大賀 正一	九州大学大学院医学研究院周産期小児医療学	教授
小原 明	東邦大学医療センター大森病院輸血部	教授
小川 誠司	京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座	教授
宮野 悟	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター	教授

## A. 研究目的

稀少小児遺伝性血液疾患については、ここ数年、原因遺伝子の解明がすすみ、遺伝子診断に基づく正確な診断が可能となってきたが、未だに原因遺伝子が不明の症例も多い。代表的な遺伝性造血障害である先天性赤芽球ろうや先天性角化不全症においては、臨床的に診断された症例のなかで原因遺伝子が同定されるのは半数にすぎない。Fanconi 貧血にいたっては、技術的な制約から、わが国においては遺伝子診断はおこなわれていなかった。本研究班は、遺伝性血液疾患のうち、Fanconi 貧血(FA)、先天性赤芽球ろう(DBA)、先天性角化不全症(DKC)、遺伝性鉄芽球性貧血(SA)、先天性好中球減少症(SCN)、先天性顆粒放出異常症(HLH)、毛細血管拡張性小脳失調症(AT)、一過性骨髄異常増殖症(TAM)、Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)、Shwachman-Diamond syndrome(SBDS)、先天性血小板減少症、先天性溶血性貧血、先天性免疫・骨髄不全症、若年型骨髄単球性白血病(JMML)の各疾患について、新規原因遺伝子の発見を目的とする。さらに、次世代シーケンサー技術が稀少小児遺伝性血液疾患の確定診断に果たす役割を検討し、全国を網羅する遺伝子診断システムの構築を目指す。

## B. 研究方法

本研究班は DKC、DBA、SA、SCN、HLH、AT、FA、CDA、SBDS、TAM、JMML、先天性血小板減少症、先天性溶血性貧血、先天性免疫・骨髄不全症と 14 の疾患を担当する 18 施設と次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を担当する東大がんゲノムプロジェクト/京都大学医学系研究科腫瘍生物学(小川研)と東大医科研ヒトゲノム解析センター(宮野研)から構成されている。日本小児血液・がん学会の中央診断(図 1)で上記疾患が疑われた場合は、各疾患担当施設でサンガー法による既知の遺伝子診断をおこなう。既知の遺伝子変異が確定できない場合には、各疾患担当施設は、遺伝子診断が確定してない検体から抽出した DNA を小川研に送付し、小川研はそれ

らを集中的にリシーケンスする。小川研の高速リシーケンスと東大医科研スーパーコンピュータを用いた解析パイプラインを構築し、小川研で開発した生殖細胞変異絞り込み解析ソフトを用いて、原因遺伝子を探索する。患者本人と両親の検体をセットで解析(トリオ解析)することで候補遺伝子を効率的に絞り込む。エクソーム解析で絞られた新規候補遺伝子につき、ひき続き各疾患担当施設がサンガー法でバリデーションをおこなう。さらに、有望な遺伝子については、次世代シーケンサーを用いてターゲットシーケンスをおこなない、多数例における検討をおこなう。

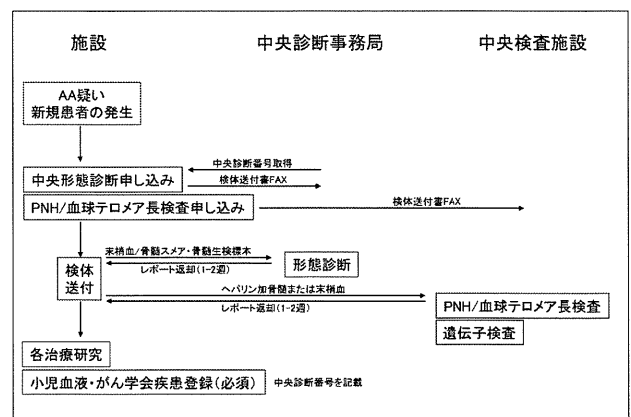


図1 日本小児血液・がん学会による中央診断システム

各疾患担当施設は同定された遺伝子の機能解析を細胞レベル、あるいはゼブラフィッシュ等の実験動物を用いておこなう。収集された症例の臨床情報や同定された新規原因遺伝子の情報は、データベースとして構築し、各疾患の診断システムの構築および治療ガイドラインの作成に役立てる。また、既知の遺伝子に、今回発見された新規原因遺伝子を加え、稀少遺伝性血液疾患を対象に、ターゲットシーケンスで網羅的な遺伝子診断システムを構築する。さらに将来を見据えれば、ターゲットシーケンスによる遺伝子診断の次のステップとして、エクソーム解析による遺伝子診断が臨床検査として行われる可能性は十分考えられるため、その予備検討を行う。すなわち、エクソーム解析で検出された候補変異を、疾患の原因変異を収集したデータベースや文献といった情報と照合し、遺伝子診断を行う。既知の変異に関する知識に基づいて一律の基準で運用することで、原因遺

伝子の網羅的な検索を行うことができるシステムを構築する。

#### (倫理面への配慮)

日本小児血液・がん学会としておこなう疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として、すでに学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報への守秘を厳守しデータの取り扱いに注意する。中央診断事業についても患者検体の匿名化を図る。検体の採取にあたっては患者および家族から事前に十分な説明をおこない文書による同意を得る。各疾患の遺伝子解析についてはヒトゲノム遺伝子解析研究指針にしたがい、患者および家族に事前に十分な説明をおこない、文書による同意を得たのち連結可能匿名検体として研究を遂行する。患者および家族に対して不利益が生じる場合には、いつでも同意の撤回は可能である。サンガー法による既知の遺伝子解析や次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析については、東京大学、京都大学、名古屋大学をはじめ各疾患の遺伝子診断を担当する施設で倫理委員会での承認を得ることを前提とする。また、マウスモデルによる遺伝子組み換え実験をおこなう場合は、当該施設の倫理委員会の承認を得た後に、カルタヘナ議定書および関連する政省令、告示に準拠しておこなう。

### C. 研究結果

本研究班の発足時に、すでに各疾患担当施設は、責任遺伝子が不明なサンプルを総計 476 検体保有していた。このサンプル数は、全国疫学調査で把握された対象疾患症例の 80%にあたる。これらの保存検体に加え、研究期間内に発症した新規症例を加え、これまでに 634 検体の全エクソンシーケンスが終了した。

#### (1) 新規原因遺伝子の探索 (表 1)

先天性血小板減少症では、新規原因遺伝子として ACTN1(*a-Actinin*)遺伝子の変異を示す 6 家系を報告した (Am J Hum Genet 2013)。ACTN1

遺伝子変異は常染色体優性遺伝形式を呈する先天性血小板減少症のうち、遺伝子診断が得られていなかった家系の約半数(46%)を説明した。ACTN1 遺伝子変異はこの疾患全体の 5.5%を占め、日本人の先天性血小板減少症では 4 番目に高頻度の原因であることが判明した。また、新規原因遺伝子と考えられる GFI1b 変異を 1 家系で同定していたが、本変異が血小板減少を呈する Gray platelet syndrome の原因遺伝子であることがオランダの施設から報告された (N Engl J Med 2014)。

Diamond-Blackfan 貧血では、既知の原因遺伝子上における新規のミスセンス変異に加えて、新規原因遺伝子として RPS27 と RPL27 の変異を発見した。既知の原因遺伝子と同様に、ゼブラフィッシュにおいて同遺伝子をノックダウンすると、赤血球造血の障害が起こることが確認された (Hematologica, submit)。

表 1: 新規原因遺伝子の探索

疾患	遺伝子	文献
1) 先天性血小板減少症	ACTN1	AM J Hum Genet, 2013
2) Diamond-Blackfan 貧血	PRS27, PPL27	Hematologica
3) ダウン症—過性骨髄異常増殖症	コヒーシン複合体	Nature Genet, 2013
4) 若年性骨髄単球性白血病	SETBP1	Nature Genet, 2013

ダウン症候群では、5~10%の新生児に一過性に白血球芽球が増加する病態 (TAM) を発症する。TAM は、一旦は自然寛解を示すが、3 年以内に 20~30%の症例が急性巨核芽球性白血病を発症する。この白血化メカニズムは不明であったが、今回の研究において、高頻度にコヒーシン複合体 (RAD21, STAG2, NIPBL, SMC1A, SAC3)、CTCF、EZH2 などのエピゲノムの制御遺伝子や RAS/チロシンキナーゼなどのシグナル伝達系分子をコードする遺伝子群に変異が存在することを明らかにした (Nat Genet 2013)。

JMML はヌーナン症候群などの遺伝背景をもつ乳児期特有の予後不良な骨髄増殖性疾患である。これまでの研究で、本症の成因に RAS シグナル遺伝子変異の関与が明らかにされていたが、本研究では、これらの RAS 経路に属する遺伝子変異のほか、セカンドヒットとして、SETBP1 や JAK3 遺



伝子に変異がみられることを発見した。セカンドヒットは患児の予後不良因子であった (Nat Genet 2013)。新規に発見された SETBP1 変異は成人骨髄増殖性疾患においても予後不良因子であった。このほか、先天性免疫・骨髄不全症の 3 例に PI3-K8 遺伝子の変異をみつけたが、イギリスから本変異が高 IgM 症候群の原因遺伝子であることが報告された (Science2013)。同様に DKC の 3 例から RTEL1 変異を発見したが、この変異が最重症型 DKC である Hoyeraal-Hreidarsson 症候群の原因遺伝子であることが報告された。(AM J Hum Genet2013)

現在、血小板減少症班、FA 班、DBA 班、DKC 班、CDA 班、SA 班、先天性溶血性貧血班の 7 班において、有望な新規候補遺伝子の機能解析を進めており、さらなる成果の上積みが期待される。

## (2) 全エクソーム解析による既知の遺伝子の診断効率 (表 2、表 3)

標的遺伝子を絞り込んだターゲットシーケンスのみならず、全エクソーム解析のコストも年々減少し、臨床検査として用いることが可能になる日は遠くないと思われる。その前段階として、その診断における性能を検討する必要がある。また、Fanconi 貧血のような、多数の、かつ遺伝子長の長い責任遺伝子を持つ疾患においては、従来のサングー法に基づく全遺伝子の検査は事実上不可能である。そのため遺伝子診断は行われておらず、分子疫学も明らかにされていなかった。

これらの解明すべき点に言及するために、既知の原因遺伝子に基づいた、全エクソーム解析の診断効率を検討した。総計 359 患者検体より得られたデータを、一律の診断システムとして確立可能な方法において解析した。すなわち、今回の対象疾患の既知の原因遺伝子 (347 遺伝子) に見つかった変異を、疾患変異のデータベース (Human Genome Mutation Database; HGMD) を参考にし、文献などに既報の変異、それに準ずる変異 (inactivating 変異)、もしくは報告のない変異、と 3 つに分類した。厳密な遺伝子診断を得るため

に、報告のない変異を却下し、残った変異、すなわち過去の研究で意義が確定している変異に基づいて遺伝子診断を行った。その結果、81 例 (22.5%) において遺伝子診断が可能であった。そのうち一部 (6 例) には臨床診断と遺伝子診断の不一致が見られたが、これらの遺伝子診断は臨床診断を説明しうると考えられた (表 2、表 3)。

日本人の Fanconi 貧血患者の分子疫学は従来不明であったが、この厳密な基準を用いても、35 例 (49.1%) について遺伝子診断を確定することができた。従来国内では報告がない FANCP、FANCF 遺伝子、あるいは 1 例しか報告のない FANCD1 遺伝子の変異も相次いで同定された (Blood 2013)。

表2: 遺伝子診断の概要

臨床診断	症例数	遺伝子診断できた例数	臨床診断と遺伝子診断	
			一致	不一致
1) Fanconi 貧血	72	35	35	0
2) Diamond-Blackfan 貧血	66	11	11	0
3) 先天性血小板減少症	53	6	6	0
4) 先天性溶血性貧血	46	8	6	2
5) 先天性免疫・骨髄不全症	43	6	6	0
6) 先天性角化異常症	30	7	7	0
7) 先天性赤血球異形成貧血	14	2	1	1
8) 先天性鉄芽球性貧血	12	0	0	0
9) 毛細血管拡張性失調症	10	2	0	2
10) 遺伝性血球貪食性リンパ組織球症	6	3	2	1
その他	7	1	1	0
計	359	81 (22.5%)	75	6

表3: 臨床診断と遺伝子診断が一致しなかった症例

No.	臨床診断	遺伝子	遺伝子診断
216	先天性赤血球異形成貧血	SPTA1	遺伝性楕円赤血球症
485	先天性赤血球異形成貧血	ANK1	遺伝性球状赤血球症
355	先天性溶血性貧血	CDAN1	先天性赤血球異形成貧血タイプ1
272	毛細血管拡張性失調症	CD40LG	CD40リガンド欠損症
276	毛細血管拡張性失調症	SIL1	Marinesco-Sjogren 症候群
312	遺伝性血球貪食性リンパ組織球症	MVK	メバロン酸キナーゼ欠損症

## D. 考察

日本小児血液・がん学会の中央診断、各疾患担当施設による既知の遺伝子診断、さらに、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を担当する施設を有機的に結合することで、極めて効率的に、稀少小児遺伝性血液疾患の検体収集、新規候補遺伝子の同定、遺伝子の機能解析を遂行するこ

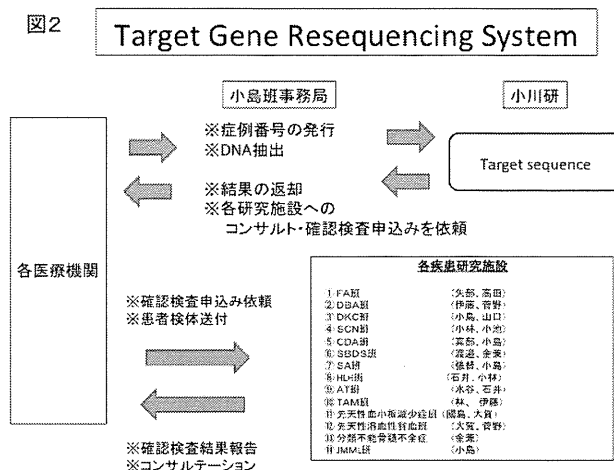
とが可能であった。実際に、4つの新規原因遺伝子を発見、論文化をおこなった。現在、さらに、7班において候補遺伝子の機能解析を進めている。一方、候補遺伝子として同定したのにも関わらず、機能解析等に手間取り、国外の他施設に論文発表について先をこされたケースも複数あり、候補遺伝子を同定した後の研究のスピードアップが必要である。

今回、従来のサンガー法では遺伝子診断ができなかった359サンプルを対象にエクソーム解析をおこなうことで81サンプル(22.5%)において遺伝子診断が可能であった。対象症例が、従来、遺伝子診断が得られなかった症例であることを考慮すると、この数字は決して低い数字ではない。とりわけ、遺伝子数が多く、それぞれの遺伝子のサイズも大きいために臨床検査として遺伝子診断ができなかったFAやDBAにおいて効率よく遺伝子診断が可能であることが判明した。同様に、DKCにおいては、サンガー法による検討では見落とされていた複数の遺伝子変異を同定することが可能であった。この診断率は、各疾患における遺伝子変異の情報が蓄積されるにつれて、さらに上昇していくものと考えられる。

遺伝子診断がついた81例のうち75例は臨床診断と一致したが、6例については臨床診断と臨床診断が一致しなかった。とりわけ、CDAと先天性溶血性貧血とは遺伝子のオーバーラップがみられ、遺伝子診断に基づく疾患概念の整理が必要である。エクソーム解析が新規原因遺伝子の発見のみならず、既知の遺伝子変異を効率よく同定できることが判明したことから、小児遺伝性血液疾患のセントラルレビューに195の遺伝子を含むターゲットシーケンスの導入を2013年度末から開始した(図2)。国際的にもいち早く次世代シーケンサーによる小児遺伝性血液疾患に対する網羅的遺伝子診断システムが確立されたと自負している。

一方、網羅的なエクソーム解析をもちいても、遺伝子診断が確定できない症例も今回検討した症例の半数以上にみられ、全ゲノム解析を含む新たな研究が必要である。

図2



## E. 結論

当初の目標通りに、稀少小児遺伝性疾患を対象に全エクソーム解析をすすめることで、新規原因遺伝子の同定、さらにターゲットシーケンスを利用した遺伝子診断システムを確立した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida N, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Yoshimi A, Masunaga A, Otsuka Y, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. [Prognosis of 75 patients with juvenile myelomonocytic leukemia: prospective study by MDS committee in the Japanese Society of Pediatric Hematology]. Rinsho Ketsueki. 2011 Dec;52(12):1853-8. Japanese.
- 2) Hama A, Yoshimi A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Nozawa K, Ito M, Tsuchida M, Manabe A, Ohara A, Kojima S. Bone marrow findings of childhood aplastic anemia: analyses of 140 cases by central reviewers. Rinsho Ketsueki. 2011 Aug;52(8):653-8.

- 3) Ito Y, Kawabe S, Kojima S, Nakamura F, Nishiyama Y, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Identification of Epstein-Barr virus-infected CD27+ memory B cells in patients after transplantation. *J Gen Virol*. 2011 Nov;92(Pt 11):2590-5.
- 4) Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Horikoshi Y, Hama A, Muramatsu H, Yoshida N, Yagasaki H, Kudo K, Horibe K, Kato K, Kojima S. Total body irradiation and melphalan as a conditioning regimen for children with hematological malignancies undergoing transplantation with stem cells from HLA-identical related donors. *Pediatr Transplant. Pediatr Transplant*. 2011 Sep;15(6):642-9.
- 5) Yagasaki H, Kojima S, Yabe H, Kato K, Kigasawa H, Sakamaki H, Tsuchida M, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Koderu Y. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):3186-3190.
- 6) Kojima S, Nakao S, Young N, Bacigalupo A, Gerard G, Hirano N, Maciejewski J, Deeg J, Marsh J, Zhang FK, Lee JW, Ozawa K. The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):832-7.
- 7) Nishio N, Takahashi Y, Tanaka M, Xu Y, Yoshida N, Sakaguchi H, Doisaki S, Hama A, Muramatsu H, Shimada A, Kojima S. Aberrant phosphorylation of STAT5 by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in infant cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1261-4.
- 8) Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2011 Jun;93(6):779-81.
- 9) Watanabe N, Matsumoto K, Kojima S, Kato K. Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients With Hematologic Malignancies Receiving Oral Amphotericin B Solution and Early Intravenous Administration of Fluconazole. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):270-5.
- 10) Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):814-9.
- 11) Takamatsu H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Saikawa Y, Yachie A, Koizumi S, Kojima S, Nakao S. Aplastic anemia successfully treated with rituximab: The possible role of aplastic anemia-associated autoantibodies as a marker for response. *Eur J Haematol*. 2011 Jun;86(6):541-545.
- 12) Ozono S, Inada H, Nakagawa S, Ueda K, Matsumura H, Kojima S, Koga H, Hashimoto T, Oshima K, Matsuishi T. Juvenile myelomonocytic leukemia characterized by cutaneous lesion containing Langerhans cell

- histiocytosis-like cells. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):389-93.
- 13) Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2011 May;96(5):771-4.
  - 14) Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Shimada A, Nishio N, Hama A, Doisaki S, Yagasaki H, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. *Int J Hematol*. 2011 Feb;93(2):186-91.
  - 15) Nishio N, Takahashi Y, Ohashi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kojima S. Reduced-intensity conditioning for alternative donor hematopoietic stem cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Pediatr Transplant*. 2011 Mar;15(2):161-6.
  - 16) Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2887-90.
  - 17) Pulsipher MA, Young NS, Tolar J, Risitano AM, Deeg HJ, Anderlini P, Calado R, Kojima S, Eapen M, Harris R, Scheinberg P, Savage S, Maciejewski JP, Tiu RV, Difronzo N, Horowitz MM, Antin JH. Optimization of Therapy for Severe Aplastic Anemia Based on Clinical, Biological and Treatment Response Parameters: Conclusions of an International Working Group on Severe Aplastic Anemia Convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Mar;17(3):291-9.
  - 18) Ismael O, Shimada A, Hama A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Yoshida N, Ito M, Takahashi Y, Akita N, Sunami S, Ohtsuka Y, Asada Y, Fujisaki H, Kojima S. Mutations profile of polycythemia vera and essential thrombocythemia among Japanese children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):530-535.
  - 19) Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Sato Y, Hayakawa M, Tsuchiya H, Tainaka T, Ono Y, Kaneko K, Ando H, Sato K, Kojima S. Congenital pancreatoblastoma associated with beta-catenin mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):827.
  - 20) Sakaguchi H, Takahashi Y, Watanabe N, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Kudo K, Kojima S. Incidence, clinical features, and risk factors of idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):780-784.
  - 21) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikura A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-associated T/NK lymphoproliferative diseases in non-immunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012 Jan 19;119(3):673-86.
  - 22) Hama A, Muramatsu H, Makishima H, Sugimoto Y, Szpurka H, Jasek M, O'Keefe C, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S,

- Shimada A, Watanabe N, Kato K, Kiyoi H, Naoe T, Kojima S, Maciejewski JP. Molecular lesions in childhood and adult acute megakaryoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):316-25.
- 23) 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.
- 24) Matsuda K, Yoshida N, Miura S, Nakazawa Y, Sakashita K, Hyakuna N, Saito M, Kato F, Ogawa A, Watanabe A, Sotomatsu M, Kobayashi C, Ito T, Ishida F, Manabe A, Kojima S, Koike K. Long-term haematological improvement after non-intensive or no chemotherapy in juvenile myelomonocytic leukaemia and poor correlation with adult myelodysplasia spliceosome-related mutations. *Br J Haematol*. 2012 Jun;157(5):647-50.
- 25) Yoshida N, Doisaki S, Kojima S. Current Management of Juvenile Myelomonocytic Leukemia and the Impact of RAS Mutations. *Paediatr Drugs*. 2012 Jun 1;14(3):157-63.
- 26) Asai D, Ozone S, Imamura T, Sakaguchi H, Nishio N, Kuroda H, Kojima S, Hosoi H. Allo-SCT in a patient with CRMCC with aplastic anemia using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Aug;47(8):1126-7.
- 27) Kawabata H, Doisaki S, Okamoto A, Uchiyama T, Sakamoto S, Hama A, Hosoda K, Fujikura J, Kanno H, Fujii H, Tomosugi N, Nakao K, Kojima S, Takaori-Kondo A. A case of congenital dyserythropoietic anemia type 1 in a Japanese adult with a CDAN1 gene mutation and an inappropriately low serum hepcidin-25 level. *Intern Med*. 2012;51(8):917-20.
- 28) Kojima S. Treatment of acquired aplastic anemia in children. *Hematology*. 2012 Apr;17 Suppl 1:S11-4.
- 29) Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Nishio N, Tanaka M, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Watanabe N, Kojima S. Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen. *Int J Hematol*. 2012 Jun;95(6):675-9.
- 30) Jerez A, Sugimoto Y, Makishima H, Verma A, Jankowska AM, Przychodzen B, Visconte V, Tiu RV, O'Keefe CL, Mohamedali AM, Kulasekararaj AG, Pellagatti A, McGraw K, Muramatsu H, Moliterno AR, Sekeres MA, McDevitt MA, Kojima S, List A, Boulwood J, Mufti GJ, Maciejewski JP. Loss of heterozygosity in 7q myeloid disorders: clinical associations and genomic pathogenesis. *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):6109-17.
- 31) Yang W, Zhang P, Hama A, Ito M, Kojima S, Zhu X. Diagnosis of acquired bone marrow failure syndrome during childhood using the 2008 World Health Organization classification system. *Int J Hematol*. 2012 Jul;96(1):34-8.
- 32) Ismael O, Shimada A, Hama A, Elshazley M, Muramatsu H, Goto A, Sakaguchi H, Tanaka M, Takahashi Y, Yinyan X, Fukuda M, Miyajima Y, Yamashita Y, Horibe K, Hanada R, Ito M, Kojima S. De

- novo childhood myelodysplastic / myeloproliferative disease with unique molecular characteristics. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158(1):129-37.
- 33) Wang X, Muramatsu H, Sakaguchi H, Xu Y, Narita A, Tsumura Y, Doisaki S, Tanaka M, Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Mutation in the THPO gene is not associated with aplastic anaemia in Japanese children. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(4):553-5.
- 34) Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2012 Aug 16;120(7):1485-8.
- 35) Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):20-9.
- 36) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe KI, Ohga S, Kojima S; on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2013 Jan 31;121(5):862-863.
- 37) Asai D, Osone S, Imamura T, Sakaguchi H, Nishio N, Kuroda H, Kojima S, Hosoi H. Response to the article by Linnankivi et al., entitled 'Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cyst, Revesz syndrome and aplastic anemia'. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jan;48(1):154.
- 38) Fujino H, Doisaki S, Park YD, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Sumimoto S. Congenital dyserythropoietic anemia type 1 with a novel mutation in the CDAN1 gene previously diagnosed as congenital hemolytic anemia. *Int J Hematol.* 2013 May;97(5):650-653.
- 39) Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica.* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 40) Kikuchi A, Yabe H, Kato K, Koh K, Inagaki J, Sasahara Y, Suzuki R, Yoshida N, Kudo K, Kobayashi R, Tabuchi K, Kawa K, Kojima S. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2013 May;48(5):657-660.
- 41) Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T. B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. *Int J Hematol.* 2013 Sep;98(3):355-360.
- 42) Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, Ng KP, Gudmundsson KO, Vishwakarma BA, Jerez A, Gomez-Segui I, Takahashi M,

- Shiraishi Y, Nagata Y, Guinta K, Mori H, Sekeres MA, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Sakaguchi H, Paquette RL, McDevitt MA, Kojima S, Sauntharajah Y, Miyano S, Shih LY, Du Y, Ogawa S, Maciejewski JP. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):942-946.
- 43) Okuno Y, Murakoshi A, Negita M, Akane K, Kojima S, Suzuki H. CD8+ CD122+ regulatory T cells contain clonally expanded cells with identical CDR3 sequences of the T-cell receptor beta-chain. *Immunology.* 2013 Jul;139(3):309-317.
- 44) Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):20-29.
- 45) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):937-941.
- 46) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S, Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2013 Jan 31;121(5):862-863.
- 47) 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.* 2013 May;60(5):836-841.
- 48) Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2013 Dec 14. [Epub ahead of print]
- 49) Ismael O, Shimada A, Elmahdi S, Elshazley M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada M, Yamashita Y, Horide K, Kojima S. RUNX1 mutation associated with clonal evolution in relapsed pediatric acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22). *Int J Hematol.* 2014;99(2):169-174

## 2. 学会発表 海外

- 1) Hama A, Muramatsu H, Ito M, Tsuchida M, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Shimada A, Takahashi Y, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Comparison of clinical outcome between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec. 11, 2011. San

- Diego, USA.
- 2) Muramatsu H, Yabe H, Kobayashi R, Kikuchi A, Kudo K, Kawa K, Kato K, Suzui R, Takahashi Y, Inagaki J, Inoue M, Kojima S. Allogeneic bone marrow transplantation from HLA mismatched family donors in children with aplastic anemia. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec. 12, 2011. San Diego, USA.
  - 3) Kudo K, Kobayashi R, Kosaka Y, Tsuchida M, Mugishima H, Ohara A, Yagasaki H, Yabe H, Morimoto A, Takahashi Y, Phga S, Nakahata T, Kojima S. Antithymocyte Globulin (ATG), Cyclosporine (CyA), and Danazol versus ATG and CyA as treatment for children with aplastic anemia: Result of matched-pair analysis. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec. 11, 2011. San Diego, USA.
  - 4) Hasegawa D, Chen XJ, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome of refractory cytopenia of childhood (RCC): A prospective registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec. 11, 2011. San Diego, USA.
  - 5) Yoshida N, Kikuchi A, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. Outcomes in children with severe aplastic anemia receiving bone marrow transplantation from an HLA-matched family donor or intensive immunosuppressive therapy as first-line treatment. 53th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Dec. 12, 2011. San Diego, USA.
  - 6) Kojima S. Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children. 34th International Society of Hematology. Apr. 28, 2012. Cancun, Mexico.
  - 7) Kojima S. Treatment of Acquired Aplastic Anemia in Children. Asia Pacific Transplant and Hematology Forum 2012. May. 12, 2012. Taipei, Taiwan.
  - 8) Kojima S. Therapeutic Advances in Treatment of Aplastic Anemia. 2nd Annual Updates on Breakthrough in Hematology. Sep. 1, 2012. Bangkok, Thailand.
  - 9) Kojima S. Asian Experience in Treatment of Aplastic Anemia. Aplastic Anemia Advisory Board Meeting. Oct. 4, 2012. Cambridge, USA.
  - 10) Kojima S. Unrelated donor transplant vs Immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia. 17th Meeting of the APBMT Group. Oct. 27, 2012. Hyderabad, India.
  - 11) Sakaguchi H, Muramatsu H, Wang X, Narita A, Doiaski S, Yoshida N, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Manabe A, Kojima S. Clinical significance of aberrant DNA methylation in juvenile myelomonocytic leukemia. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
  - 12) Sakaguchi H, Hama A, Wang X, Narita A, Doiaski S, Muramatsu H, Nakanishi K, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Lymphocyte Telomere Length in Pediatric Aplastic



- Anemia, Refractory Cytopenia of Childhood, and Refractory Cytopenia with Multi-lineage Dysplasia. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
- 13) Hama A, Manabe A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doiaski S, Muramatsu H, Nakanishi K, Takahashi Y, Ohara A, Kojima S. A comparison of clinical and laboratory findings among aplastic anemia, RCC and RCMD in 219 cases registered to the central review system. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
  - 14) Muramatsu H, Doiaski S, Shimada A, Takahashi Y, Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
  - 15) Muramatsu H, Sakaguchi H, Koike K, Sanada M, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doiaski S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Comprehensive genetic analysis by deep sequencing in juvenile myelomonocytic leukemia. Nov. 7, 2012. Prague, Czech Republic.
  - 16) Hama A, Takahashi Y, Yoshida N, Ito M, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doiaski S, Muramatsu H, Nakanishi K, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Risk factors for Donor-Type aplasia after bone marrow transplant in children with acquired bone marrow failure syndrome. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood. Nov. 8, 2012. Prague, Czech Republic.
  - 17) Kojima S. Diagnosis and treatment of aplastic anemia in children. Asian Aplastic Anemia expert meeting. Dec. 9, 2012. Atlanta, USA.
  - 18) Muramatsu H, Okuno Y, Sakaguchi H, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doiaski S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski J.P, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole exome analysis reveals spectrum of gene mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. Dec. 9, 2012. Atlanta, USA.
  - 19) Takahashi Y, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Yagasaki H, Morimoto A, Watanabe K, Ito E, Kudo K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Nakazawa A, Kojima S. Expression of human leukocyte antigen B61 is associated with idiopathic aplastic anemia, hepatitis-associated Aplastic Anemia and Fulminant Hepatic Failure in Children. Dec. 10, 2012. Atlanta, USA.
  - 20) Hama A, Takahashi Y, Yoshida N, Ito M, Narita A, Sakaguchi H, Doiaski S, Muramatsu H, Nakanishi K, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Risk factors for Donor-Type aplasia after bone marrow transplant in children with acquired bone marrow failure syndrome. Dec. 10, 2012.

- Atlanta, USA.
- 21) Kojima S. Upfront Transplant Strategies in Aplastic Anemia. BTG2013. Feb. 23, 2013. Hong Kong, China.
  - 22) Kojima S. The Asia Pacific prospective randomised study of standard vs low dose rabbit ATG in aplastic anemia. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 8, 2013. London, UK.
  - 23) Muramatsu H, Sakaguchi H, Xu Y, Yoshida K, Okuno Y, Hama A, Takahashi Y, Makishima H, Maciejewski J.P, Ogawa S, Kojima S. Clinical and genetic characterization of 17 Juvenile myelomonocytic leukemia patients with c-CBL mutations. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. May.10, 2013. Berlin, Germany.
  - 24) Hama A. Morphological differentiation of bone marrow failure syndromes in children according to 2008 WHO classification. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. May.10, 2013. Berlin, Germany.
  - 25) Muramatsu H. Sequential gain of SETBP1 mutations in severe aplastic anemia evolving into acute myeloid leukemia with monosomy 7. The 12th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes. May.10, 2013. Berlin, Germany.
  - 26) Sakaguchi H, Muramatsu H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisak Si, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Molecular Spectrum of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Identified by Whole exome sequencing. The 18th Congress of EHA. Jun.14, 2013. Stockholm, Sweden.
  - 27) Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure. Aug.16, 2013. Tianjin, China.
  - 28) Kojima S. Alternative Donor Transplant for Aplastic Anemia. The 3rd International Annual Updates on Breakthroughs in Hematology. Aug.29, 2013. Bangkok, Thailand.
  - 29) Kojima S. Haploidentical vs Matched Unrelated Donor Transplant. The 3rd International Annual Updates on Breakthroughs in Hematology. Aug.29, 2013. Bangkok, Thailand.
  - 30) Kojima S. Reports from APBMT Working Group. 18th APBMT 2013. Nov.1, 2013. Ho Chi Minh, Vietnam.
  - 31) Kojima S. Clonal Evolution from Aplastic Anemia to Myelodysplastic Syndrome with Monosomy7. 7th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome. Nov. 3-6, 2013. Toronto, Canada.
  - 32) Muramatsu H, Sakaguchi H, Wang X, Yoshida K, Okuno Y, Sanada M, Xu Y, Doisaki S, Narita A, Kawashima N, Hama A, Takahashi Y, Yoshida N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Maciejewski J.P, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Clinical and Genetic Characterization Of Patients With C-CBL Mutated Juvenile Myelomonocytic Leukemia By Whole-Exome/Deep Sequencing. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.
  - 33) Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. ALDH2 Polymorphism In Japanese Children With Acquired Aplastic

Anemia. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.

- 34) Sakaguchi H, Muramatsu H, Wang X, Xu Y, Hibi Y, Kawashima N, Narita A, Doisaki S, Yoshida N, Hama A, Takahashi Y, Makishima H, Yamada K, Maciejewski JP, Kojima S. Aberrant DNA Methylation Is Associated With Poor Outcomes In Juvenile Myelomonocytic Leukemia. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec.7, 2013. New Orleans, USA.

#### 国内

- 1) Hama A, Manabe A, Nozawa K, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Ohara A, Ito M, and Kojima S. Central Review of the Morphology in Childhood Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 2) Hasegawa D, Chen XJ, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Ishida Y, Nakahata T, Manabe A. Refractory Cytopenia of Childhood (RCC): A prospective study using a central review by the JSPH. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 3) Ohba R, Furuyama K, Mnabe A, Ito E, Kojima S, Ozawa K, Harigae H. Characteristics of sideroblastic anemia in Japan – from the analysis of multicenter study. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 4) Shimada A, Goto A, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Noda Y, Kojima S, Ito M. Frequent TP42 mutation in pediatric refractory cytopenia of childhood but rare in aplastic anemia. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 5) Yoshida N, Kikuchi A, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First line treatment for aplastic anemia in children: transplantation vs. immunosuppressive therapy. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 6) Muramatsu H, Yabe H, Kobayashi R, Kikuchi A, Kudo K, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Takahashi Y, Inagaki J, Inoue M, Kojima S. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-mismatched family donors in children with AA. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 7) Olfat M.M. Ismael, Shimada A, Hama A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kojima S. Mutation profile of childhood Polycythaemia Vera and Essential Thrombocytosis. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 8) Doisaki S, Muramatsu H, Mori M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic G12D NRAS mutation associated with juvenile myelomonocytic leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会. 2011 年 10 月 14-16 日. 名古屋.
- 9) Sakaguchi H, Muramatsu H, Doisaki S, Yoshida N, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Atsushi Manabe, Kojima S. Aberrant Dna methylation in juvenile myelomonocytic leukemia. 第 73 回日本血

- 液学会学術集会. 2011年10月14-16日. 名古屋.
- 10) Bustos I, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Hama A, Kojima S. Immune reconstitution after unmanipulated HLA haploidentical with antithymoglobulin. 第73回日本血液学会学術集会. 2011年10月14-16日. 名古屋.
- 11) 坂口大俊、小島勢二. 造血不全における血球テロメア長の測定. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 12) 伊藤悦朗、照井君典、土岐力、小島勢二、小原明、大賀正一、森尾友宏、浜口功、倉光球、菅野仁、小川誠司、佐藤亜以子. 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) の効果的診断法の確立に関する研究. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 13) 嶋田明、Olfat Ismael、濱麻人、坂口大俊、土居崎小夜子、村松秀城、高橋義行、福田実、宮島雄二、堀部敬三、小島勢二. 小児 CMML は稀で、JMML とは異なった遺伝子変異がみられる. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 14) 後藤綾、嶋田明、徐銀燕、坂口大俊、土居崎小夜子、村松秀城、濱麻人、高橋義行、野田幸弘、伊藤雅文、小島勢二. 小児不応性血球減少症における TP53 遺伝子変異. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 15) 濱麻人、村松秀城、伊藤雅文、土田昌宏、坂口大俊、土居崎小夜子、田中真己人、嶋田明、高橋義行、小林良二、伊藤悦朗、矢部普正、大賀正一、小原明、小島勢二. 小児再生不良性貧血の骨髄像：117例のセントラルレビューによる検討. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 16) Olfat Ismael、嶋田明、徐銀燕、坂口大俊、土居崎小夜子、村松秀城、濱麻人、高橋義行、吉田奈央、秋田直洋、角南勝介、大塚欣也、浅田洋二、藤崎弘之、小島勢二. 小児真性多血症と本態性血小板血症の遺伝子変異プロファイル. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 2011年11月25-27日. 前橋.
- 17) Takahashi Y, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Yagasaki H, Morimoto A, Watanabe K, Ohga S, Ito E, Kudo K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Nakazawa A, Kojima S. HLA-B61 is associated with idiopathic AA, hepatitis associated AA and fulminant hepatic failure in children. 第74回日本血液学会学術集会. 2012年10月19日. 京都.
- 18) Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Takahashi Y, Ohara A, Manabe A, Kojima S. Characteristics of bone marrow findings in children with post-hepatitis bone marrow failure. 第74回日本血液学会学術集会. 2012年10月19日. 京都.
- 19) Sakaguchi H, Hama A, Muramatsu H, Narita A, Doisaki S, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Telomere Length of Lymphocyte in Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 第74回日本血液学会学術集会. 2012年10月19日. 京都.
- 20) Shimada A, Olfat A, Xu Y, Goto A, Nagai T, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada Y, Hayashi Y, Kojima S. JAK2 V617F mutation in pediatric myeloproliferative neoplasm. 第74回日本血液学会学術集会. 2012年10月20日. 京都.