

前処置は免疫抑制効果を最大限に発揮できる骨髄非破壊的レジメンを選択した。Flu, CY, Mel, TBIに十分量のATGを使用した。本症の免疫抑制には、以前の拒絶例の経験から十分量のATGが必要と判断したため、移植後のウイルス感染に十分注意したうえで、10-12 mg/Kgを使用した。

移植結果を表4に示す。4症例とも生着は速やかであり、症例2を除いて、生着後は100%ドナータイプの完全キメラの状態を維持し、以後、制限・服薬もない通常の日常生活を過ごしている。症例4でEBウイルスによるLPDを合併したが、リツキサンで軽快した。症例2は生着後3か月頃からドナータイプ細胞の減少を認めたため、DLIを施行した。4回のDLI後にGrade IIのGVHDを認めたが、免疫抑制剤、レミケード®、リツキサン®の使用でコントロール可能であり、再移植後3年経過した現在、完全キメラの状態での日常生活を過ごしている。

表4. 移植結果

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Engraftment (Neu> 500 / μ l)	Day 16	Day 21	Day 14	Day 19
Donor chimerism	100% (day 28)	92.8% (day 28)	100% (day 21)	100% (day 19)
Acute GVHD	Skin grade I	Skin, gut grade II	-	Skin grade I
Chronic GVHD	-	Limited	-	-
DLI (times)	0	4	0	0
PS (%)	100%	100%	100%	100%
infection	-	-	-	EBV-LPD (day 40)
outcome	Alive	Alive Donor chimerism 100% (2.5 years)	Alive	Alive
Follow up (months)	6 years	3 years	15 months	13 months

D. 結論

当科で紹介されたSCNの初回移植での生着不全4例に対して、再移植として骨髄移植を施行した。前処置には高用量ATGを含む免疫抑制効果の強いレジメンを選択し、速やかな生着を認めた。これでも1例は混合キメラ状態となりDLIを必要としたが、十分量の移植細胞数の確保とウイルス感染の合併症への注意をすればこの前処置は有用と考えられる。今後、SCN初回移植症例も含めた同様なレジメンで症例集積と晩期障害を最小限にした造血幹細胞移植を進めて行く予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morishima T, Watanabe K, 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* 2014;99:19-27.
- 2) Fujii Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M. Compound heterozygosity in GPR56 with bilateral frontoparietal polymicrogyria. *Brain & Development* 2014;36:528-31.
- 3) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Tajima G, Kobayashi M. Ictal electroencephalography and electromyography features in symptomatic infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms. *Neuropediatrics* 2014;45:36-41.
- 4) Kobayashi Y, Ishikawa N, Fujii Y, Nakamura K, Kobayashi M. A case of trisomy 18 with exacerbation of seizures triggered by administration of valproic acid. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:285-6.
- 5) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S,

- Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Journal of Leukocyte Biology* 2014;95:667-676.
- 6) Joichi Y, Chijimatsu I, Yarita K, Kamei K, Miki M, Onodera M, Harada M, Yokozaki M, Kobayashi M, Ohge H. Detection of *Mucor velutinosus* in a blood culture after autologous peripheral blood stem cell transplantation: a pediatric case report. *Medical Mycology Journal* 2014;55:E43-48.
- 7) Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M. A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan. *Modern Rheumatology* 2014.
- 8) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Samukawa M, Kusunoki S, Kobayashi M. A pediatric case of peripheral polyneuropathy with IgM anti-GM1 antibody associated with a group A beta-hemolytic streptococcus infection. *Pediatric Neurology* 2014;1:441-3.
- 9) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure* 2014. 10.007. (Epub ahead of print)
- 10) 小林正夫, 川口浩史. 自己免疫性好中球減少症. *日本内科学会雑誌* 2014;103:1639-1644.
- 11) 溝口洋子, 小林正夫. 重症先天性好中球減少症の病態解析研究の進歩. *血液内科* 2014;68:676-81.
- 12) 土居岳彦, 小林正夫. 小児血液疾患 よくわかる最新知見 好中球異常症の概要と診断の進め方. *小児科* 2014;55:1577-1583.
- 13) 岡田賢, 小林正夫. IL-21 シグナルはナイーブ B 細胞を IL-2 感受性にして形質細胞に分化させる. *血液内科* 2014;69:405-409.
- 14) 川口晃司, 内田佳子, 齋藤敦郎, 宮田憲二, 長谷川大一郎, 小坂嘉之, 岩田あや, 仁紙宏之, 小林正夫. 同種骨髄移植が奏功した新規 ELANE 遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症. *臨床血液* 2014;55:2294-2299.
2. 学会発表
- 1) Utsunomiya A, Tsumura M, Ohno N, Miki M, Kawaguchi H, Nakamura K and Kobayashi M. Excessive Nitric Oxide production of CGD neutrophils induces the down-regulation of *NOS3* and *EDN1* expression in human endothelial cells. *The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition* (Dec 6-9, 2014, San Francisco, CA).
- 2) Mizoguchi M, Okada S, Tsumura N, Hirata O, Minegishi S, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. *STAT1* gain-of-function in patients with chronic mucocutaneous candidiasis can be detected by the excessive phosphorylation of STAT1 in peripheral blood monocytes. *The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition* (Dec 6-9, 2014, San Francisco, CA).
- 3) Hayakawa S, Maeno S, Ohno N, Okada S, Nishimura Y, Hayashidani M, Kobayashi M. Significant augmentation of regulatory T cells in early neonatal period. *16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies* (Oct 29 to Nov 1, 2014, Prague, Czech).
- 4) Mizoguchi Y, Furue A, Chijimatsu I, Miki M, Tomioka K, Konishi N, Ono A, Kawaguchi H, Nakamura K and Kobayashi M. Early elimination of Factor VIII inhibitor by ITI with high dose immunoglobulin in hemophilia A children. **WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA** (May

11-15, 2014 , 2014 World Congress,
Melbourne).

F. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

Shwachman-Diamond 症候群の診断基準作成に関する研究

研究分担者 渡邊健一郎（静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長）

金兼 弘和（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授）

研究要旨：Shwachman-Diamond 症候群は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、行動異常を伴うことが多く、15～30%で骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症する。90%で *SBDS* 遺伝子の両アリル変異を認める。症状、臨床所見は多様であり、重症度も症例により異なるため、診断は容易でない場合があり、本研究では診断基準・重症度分類の作成を行った。

A. 研究目的

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、精神発達遅滞を伴うことが多く、15～30%で骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症する。90%で *SBDS* 遺伝子の両アリル変異を認めるため遺伝子診断が可能である。しかし、症状、臨床所見は多様であり、重症度も症例により異なるため、診断は必ずしも容易ではない。本症候群の正確な診断、適切な治療を行うため、診断基準・重症度分類の作成を本研究の目的とする。

B. 研究方法

本症候群を対象として、コンセンサスガイドラインを中心とした文献、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「Shwachman-Diamond 症候群の効果的診断法の確立に関する研究」の結果を参考として診断基準・重症度分類を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒトを対象とするものではないため、倫理面の配慮は特に必要としない。

C. 研究結果

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の診断基準 (平成 26 年度作成)

- 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
- 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 絶対数 1500/ μ L 未満の好中球減少（間欠的あるいは慢性的；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回）
 - 血球産生低下による血球減少（貧血、血小板減少、汎血球減少；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回）
- 膵外分泌不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 膵外分泌酵素低値
3 歳未満でトリプシノーゲン低値
かつ／または
3 歳以上で膵型アミラーゼ低値
 - 画像（超音波、CT、MRI）で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 便中脂質の増加（72 時間収集）
- 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
- 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 骨格異常
 - 行動異常
 - 年齢別正常値と比較した MCV 高値（ただし、溶血や栄養不良等による他の原因によらない）

- 5) ヘモグロビンF 高値
 - 6) 骨髄検査で白血病、骨髄異形成症候群、染色体異常のうち一つ以上に該当する。
 - 7) *SBDS* 遺伝子変異を両アリルに認める。
6. 診断に際しては、1、2 および 3 によって本症を疑い、4 によって他の疾患を除外し、5 によって診断をさらに確実なものとする。

注 1)

膝外分泌不全と骨髄不全がみられる Pearson 症候群や Fanconi 貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、囊胞線維症といった膝外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

重症度分類 (平成 26 年度作成)

SDS では膝外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く、生命予後に最も関連するのは、骨髄不全の程度と骨髄異形成症候群・白血病への移行である。骨髄不全の重症度については、再生不良性貧血の重症度分類 (表) に準じる。また、骨髄異形成症候群から白血病に移行すると、非常に予後不良であるため、白血症を発症した場合、最も重症であるとする。

表. 再生不良性貧血の重症度分類

最重症	重症	やや重症	中等症	軽症
重症でかつ好中球 < 200/μL	好中球 < 500/μL	好中球 < 1000/μL	好中球 < 1000/μL	
	血小板 < 2万/μL	血小板 < 5万/μL	血小板 < 5万/μL	
	網赤血球 < 2万/μL	網赤血球 < 6万/μL	網赤血球 < 6万/μL	
	上記 2 つ以上を満たし、最重症でない	上記 2 つ以上を満たし、定期的な輸血が必要	上記 2 つ以上を満たし、最重症、重症でない	中等症 ~ 最重症でない

D. 考察

臨床的に使用しやすい診断基準・重症度分類が作成できたと考えられる。この診断基準により、本邦での SDS の診断率が向上し、より多くの患者が正確な診断を受けることが期待される。

E. 結論

SDS の診断基準・重症度分類を作成した。他の先天性骨髄不全症候群の診断基準とともに、稀少疾患症例の把握、実態の解明、治療の開発へ貢献できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡邊健一郎. IV Shwachman-Diamond 症候群. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第 2 版) 2014 年 9 月 20 日発行, 681-684.
- 2) 渡邊健一郎, 森嶋達也, 金兼弘和. I Shwachman-Diamond 症候群. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.21 血液症候群 (第 2 版) 2013 年 1 月 20 日発行, 24-27.

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

先天性血小板減少症のデータ管理・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 國島伸治（国立病院機構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）

研究要旨：15 例の先天性血小板減少症を疑う症例について系統的鑑別診断解析を施行した。MYH9 異常症 7 例、Bernard-Soulier 症候群ホモ接合体 2 例・ヘテロ接合体 1 例、2B 型 von Willebrand 病 1 例、gray platelet 症候群 1 例の診断に至り、3 例は確定診断されなかった。

A. 研究目的

先天性血小板減少症は病因不明な疾患が多く、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と診断され不必要な治療を受ける症例も少なくない。本研究は、先天性血小板減少症を疑う症例を全国的に収集し、系統的鑑別診断解析による遺伝子診断を行い、臨床情報と検査データを集積し、重症度分類の確立と診療ガイドライン作成を目的とした。また、既知の原因遺伝子に異常を認めない原因不明の先天性血小板減少症については、新規原因遺伝子を同定、病態を解析し、鑑別診断法を確立することを目指す。

B. 研究方法

先天性血小板減少症を疑う症例の解析依頼に対して、我々が独自に確立中である系統的鑑別診断解析を施行する。

（倫理面への配慮）

本研究は、先天性血小板減少症の診断ガイドライン作成に関する研究として当院ヒトゲノム・遺伝子解析研究審査委員会による審査承認を得ている。また、DNA 組み換え実験および動物実験についても審査承認を得ている。

C. 研究結果

本年度（平成 26 年 4 月～平成 27 年 1 月現在）は、15 例の先天性血小板減少症を疑う症例を解析し、MYH9 異常症 7 例、Bernard-Soulier 症候群ホモ接

合体 2 例・ヘテロ接合体 1 例、2B 型 von Willebrand 病 1 例、gray platelet 症候群 1 例の診断に至り、3 例は確定診断されなかった。

MYH9 異常症についてはタイ国との共同研究を進め、多数の症例収集を行っている。Bernard-Soulier 症候群については世界的コンソーシアムを結成し、遺伝子異常と臨床症状との関連性を示し、重症度分類を行った。

D. 考察

近年、先天性血小板減少症の中で大型／巨大血小板を有する先天性巨大血小板症の病因病態解析は進んでいる。本年度は、我々が独自に確立中である先天性巨大血小板症の系統的鑑別診断解析により 15 例を解析し、12 例（80%）の症例で確定診断が得られた。MYH9 異常症は 7 例（46.7%）と最も高頻度に診断された。MYH9 異常症の診断率は末梢血塗抹標本を用いたミオシン免疫蛍光染色の確立により向上した。MYH9 異常症 7 例中、1 例では難聴を、3 例では腎炎の合併を認めた。Bernard-Soulier 症候群については、2 例のホモ接合性患者では重度の血小板減少症と重篤な出血症状を認めたが、ヘテロ接合性患者では中等度の血小板減少症を認めたのみであった。高頻度の MYH9 異常症と Bernard-Soulier 症候群では、今までに集積した遺伝子解析データと臨床情報を共に解析することにより重症度分類の確立と診療ガイドライン作成策定が可能であり、他の頻度の低い疾患については来年度も症例収集を重ねることで

疾患の把握を目指す。

E. 結論

15 例の先天性血小板減少症を疑う症例を解析し、12 例（80%）の症例で確定診断が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H. *TUBB1* mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2014;92:276-82.
 - 2) Kuzmanović M, Kunishima S, Putnik J, Stajić N, Paripović A, Bogdanović R. Congenital thrombocytopenia with nephritis-the first case of MYH9 related disorder in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:395-8.
 - 3) Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol.* 2014;29:818-22.
 - 4) Kunishima S, Kitamura K, Matsumoto T, Sekine T, Saito H. Somatic mosaicism in *MYH9* disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *Br J Haematol.* 2014;165:885-7.
 - 5) Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, Melazzini F, Loffredo G, Russo G, Bozzi V, Notarangelo LD, Gresele P, Heller P, Pujol-Moix N, Kunishima S, Cattaneo M, Bussel J, De Candia E, Cagioni C, Ramenghi U, Cagioni C, Fabris F, Balduini CL. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: Analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood* 2014;124:e4-e10.
 - 6) Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, Caliskan U, Pecci A, Noris P, Srivastava A, Ward C, Kopp MC, Alessi MC, Bellucci S, Beurrier P, de Maistre E, Favier R, Hezard N, Hurtaud-Roux MF, Latger-Cannard V, Lavenu-Bombled C, Meunier S, Negrier C, Nurden A, Proulle V, Randrianaivo H, Fabris F, Platokouki H, Rosenberg H, Gargouri AF, Heller P, Karimi M, Balduini CL, Pastore A, Lanza F. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. *Hum Mut.* 2014;35:1033-45.
 - 7) Abe Y, Kikuchi A, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Kunishima S, Kure S, Haginoya K. Xq26.1-26.2 gain identified on array comparative genomic hybridization in bilateral periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:1221-4.
 - 8) Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. The first two cases of *MYH9* disorders in Thailand: An international collaborative study. *Ann Hematol.* (in press)
 - 9) Bottega R, Marconi C, Faleschini M, Baj G, Cagioni C, Pecci A, Pippucci T, Ramenghi U, Pardini S, Ngu L, Baronci C, Kunishima S, Balduini CL, Seri M, Savoia A, Noris P. *ACTN1*-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood* (in press)
- ### 2. 学会発表
- 1) 遣田美貴, 菅野直希, 古谷麻衣子, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 小倉誠, 徳留悟朗, 細谷龍男, 横尾隆, 海渡健, 國島伸治. 腎障害の経過が緩徐な Epstein 症候群の 1 例. 第 111 回日本内科学会総会 (平成 26 年 4 月, 東京).
 - 2) 國島伸治. 血小板減少の病態と分子メカニズム～最新の知見 Molecular mechanisms for congenital macrothrombocytopenia. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (学術推進委員会 (SPC) シンポジウム 1) (平成 26 年 5 月, 大阪).
 - 3) 國島伸治, 北村勝誠, 西村智, 鈴木英紀, 今泉益栄, 齋藤英彦. 巨核球特異的 β 1-tubulin 異常

は微小管構成阻害により胞体突起形成不全を来す。第 36 回日本血栓止血学会学術集会（平成 26 年 5 月 29, 大阪）。

- 4) 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 國島伸治, 松下正. α -Storage Pool 病の 1 例. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会（平成 26 年 5 月, 大阪）。
- 5) 岸本磨由子, 松田剛典, 築瀬正吾, 鈴木伸明, 池尻誠, 高木明, 國島伸治, 小嶋哲人, 直江知樹, 丸山光生, 勝見章, 松下正. 遺伝子改変マウスを用いた small GTPase RhoF の機能解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会（平成 26 年 5 月, 大阪）。
- 6) 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 林俊誠, 三原正大, 合田史, 内海英貴, 時庭英彰, 堀口淳, 國島伸治, 野島美久. HLA 抗体を有する血小板無力症の周術期止血管理. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会（平成 26 年 5 月 29, 大阪）。
- 7) 松本多絵, 柳原剛, 吉崎薫, 土屋正巳, 高瀬真人, 益田幸成, 清水章, 國島伸治, 前田美穂, 伊藤保彦. 学校検尿を契機として MYH9 異常症の診断に至った一男児例. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会（平成 26 年 6 月, 秋田）。
- 8) 岡野聡美, 高瀬雅史, 井関憲一, 鳥海尚久, 金田眞, 國島伸治. R1165C 変異を確認した MYH9 異常症の 1 家系. 日本小児科学会北海道地方会第 290 回例会（平成 26 年 6 月, 旭川）。
- 9) Suzuki N, Kunishima S, Matsushita T. Mouse models of MYH9 disorders. 60th Annual Meeting of the SSC, International Society on Thrombosis and Haemostasis (June 2014, Milwaukee).
- 10) 國島伸治, 北村勝誠, 松本多絵, 関根孝司. MYH9 異常症の体細胞モザイク. 第 15 回日本検査血液学会学術集会（平成 24 年 7 月, 仙台）。
- 11) 國島伸治. 幹細胞技術の検査医学研究への応用. 第 33 回日本臨床検査医学会東海北陸支部例会（平成 26 年 8 月, 名古屋）。
- 12) Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. Identification of myosin heavy chain 9 (MYH9) disorders in children with macrothrombocytopenia: a result from two

institutions in Thailand. 8th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (October, 2014, Hanoi, Vietnam).

- 13) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. GT-like phenotype with macrothrombocytopenia induced by α IIB β 3 activating mutation in mice. 第 76 回日本血液学会総会（平成 26 年 10 月, 大阪）。
- 14) Kishimoto M, Matsuda T, Yanase S, Katsumi A, Suzuki N, Ikejiri M, Takagi A, Ikawa M, Kojima T, Kunishima S, Kiyoi H, Naoe T, Matsushita T, Maruyama M. RhoF promotes murine late B cell development : RhoF promotes murine marginal zone B cell development. 第 76 回日本血液学会総会（平成 26 年 10 月, 大阪）。
- 15) 安富素子, 國島伸治, 岡崎新太郎, 土田晋也, 鈴木孝二, 吉川利英, 谷澤昭彦, 大嶋勇成. 新規 ACTN1 変異による先天性巨大血小板性血小板減少症の 1 例. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会（平成 26 年 11 月, 岡山）。
- 16) 西村美穂, 伊藤早織, 中川慎一郎, 松尾陽子, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 松石豊次郎, 國島伸治. 発熱時の採血を契機として May-Hegglin 異常の診断に至った男児例. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会（平成 26 年 11 月, 岡山）。
- 17) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. α IIB(R990W), a constitutive activating mutation of integrin α IIB β 3, knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function. 56th American Society for Hematology Annual Meeting and Exposition (December 2014, San Francisco, CA, USA).

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

本邦における先天性角化不全症の臨床的遺伝学的特徴

研究分担者 山口博樹（日本医科大学血液内科 准教授）

研究要旨:先天性角化不全症(dyskeratosis congenita(DKC))は、重症型と考えられる Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) から軽症型の不全型 DKC までその病態や臨床像が多彩である。これまでアジア人における DKC の臨床的特徴や原因遺伝子の頻度を解析した研究はない。本研究は日本人における DKC の臨床的特徴、原因遺伝子の頻度などを明らかにすることが目的である。臨床的に DKC の診断となった 16 症例、HHS3 症例、不全型 DKC21 症例を解析した。本邦の DKC に関しては、発症年齢、性別や特徴的身体所見の頻度などはこれまでの欧米の報告とほぼ同等の結果が得られた。一方で、DKC 症例は血小板数が白血球数やヘモグロビン値と比べて有意に低値であることが明らかになった。また、*TERT* 遺伝子変異の大欠失による DKC 症例を初めて発見した。本邦の HHS は、DKC の特徴的身体所見の頻度が低く、さらに 3 つの DKC の特徴的身体所見をすべて認める症例がなかった。また、本邦の HHS は DKC の既知の遺伝子変異が認められていない。不全型 DKC は 11/21 (52.4%) 症例で既知の遺伝子変異が認められた。既知の遺伝子変異を認めない症例の確定診断は難しい。こうした症例を不全型 DKC と確定診断をするためには次世代シーケンサーによる新規の原因遺伝子変異の同定が必要である。

A. 研究目的

先天性角化不全症（dyskeratosis congenita (DKC)）は、網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症（Bone marrow failure: BMF）で 10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し、BMF を発症する。遺伝子型は X 連鎖劣性遺伝が約 35%、常染色体優性遺伝が約 15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約 40%近くが型式不明である。

DKC の責任遺伝子としてテロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component* (*TERC*)、*telomerase reverse transcriptase* (*TERT*)、*NOP10*、*NHP2*、Shelterin 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*)、テロメラーゼ複合体を核内の Cajal body に移行させる *TCAB1* が同定された。また、近年 DNA ヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*) の変異

が常染色体劣性遺伝の DKC やその重症型と考えられている Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) で発見された。DKC はこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果、造血幹細胞などの増殖細胞に増殖障害が生じ、上記の症候が形成されると考えられている。

また、成人になって特徴的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型の DKC の存在が明らかになった。不全型の DKC は、臨床的には再生不良性貧血 (AA) や骨髄異形成症候群 (MDS) などの BMF と診断されていることが多く、BMF の 2-5%に末梢血単核球のテロメア長が短縮し、上述のテロメア関連遺伝子異常を認める不全型の DKC が報告されている。

DKC の病態形成には①テロメア関連遺伝子異常による細胞内の分子生物学的変異、②世代促進、③加齢の 3 つ要因が重要である。不全型 DKC で認められた *TERC*、*TERT* 変異は haploinsufficiency 効果を示し、テロメラーゼ活性の減弱の程度が少なく、

DKC の表現型となるにはある程度の世代促進や加齢が必要であると考えられる。以上のことからテロメア関連遺伝子変異のテロメア補正の障害が軽度で、世代促進や加齢が進んでいない場合は、細胞増殖や分裂が盛んな造血器のテロメア長が他の組織に先行して短縮化し、DKC の特徴的的身体所見が出現せずに不全型の DKC となるのではないかと予想する。

DKC は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的的身体所見、家族歴、テロメア長短縮、上述の原因遺伝子変異の同定などによって診断をする。しかし、その重症型と考えられている HHS においては、小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常、B 細胞と NK 細胞数の低下、細胞性免疫不全などといった多彩な身体異常や免疫異常を認め、さらに DKC の特徴的的身体所見を認めない場合もあり診断が難しい場合がある。一方で、骨髄不全症以外の明らかな異常を認めない不全型 DKC は AA や MDS などの他の骨髄不全症との鑑別が難しい場合がある。また、臨床的に DKC を考えた症例の中にはテロメア長の短縮の程度が軽度の場合や原因遺伝子が同定されない場合などもあり診断に苦慮をすることが少なくない。

このように DKC は重症型と考えられる HHS から軽症型の不全型 DKC までその病態や臨床像が多彩であるが、これまでの DKC の臨床症例の蓄積は主に欧米が中心でアジア人においては少数の症例報告のみである。欧米人以外の人種における DKC の臨床的特徴やその原因遺伝子の頻度などは明らかになっていない。本研究は日本人における DKC の臨床的特徴、原因遺伝子の頻度などを明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

本邦における臨床的に DKC が疑われた症例、DKC 以外の先天性骨髄不全症が否定的なテロメア長の短縮化を認めた家族性 BMF、免疫抑制療法に不応性 BMF でテロメア長の著明な短縮化を認めた症例、BMF を合併した家族性肺線維症の症例を対象とした。診断に関しては、皮膚の網状色素沈着、舌白斑症、爪の萎縮のいずれかの身体異常とテロメア長の短縮を有する骨髄不全症症例を DKC の疑い症例とし、またそれ以外の症例を不全型 DKC 症例とし

た。

テロメア長解析はサザンブロット法の TeloTAGGG kit (ロッシュ社)、flow-fluorescence in situ hybridization (flow-FISH) 法の Telomere PNA kit (ダコ社)、Real time PCR 法を用いた。既知の遺伝子変異解析は、従来のサンガー法以外に一部の症例に関しては次世代シーケンサーにおける exon シークエンスならびにゲノムコピー数解析を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、当施設遺伝子倫理審査委員会において承認が得られており、以下の配慮を予定している。生命倫理上の配慮に関しては、患者、及び健康ボランティアの人権、利益の保護について文書にて十分説明をした上で同意を得る。また、研究への協力に同意した後であってもその同意を取り消すことができること、更に本研究への同意が得られない場合においても今後の治療などには何ら不利益を被らないことを説明する。個人情報漏洩に対する取り組みとして、研究組織とは別に個人情報管理者を置き、連結可能匿名化をはかった上で解析を行う。同意が撤回された場合は、検体、診療情報、遺伝情報はすべて匿名化されたまま焼却により破棄する。得られた結果は、学会や論文として発表するが個人情報が出ることはない。遺伝子結果の開示を研究対象者が要求する場合は、倫理的問題を考慮し遺伝子カウンセリングを施行し、結果の告知は臨床遺伝専門医 (遺伝カウンセラー) により行う。

C. 研究結果

1. DKC や HHS 症例の臨床的特徴

本邦において臨床的に DKC の診断となった症例は 16 症例、HHS の診断となった症例は 3 症例あった。DKC は HHS と比較して有意に診断時年齢が高かった (DKC 9.484 ± 2.419 vs HHS 0.8333 ± 0.1667 , $p=0.003$)。DKC と HHS は女性が 25% を占めた。家族歴は DKC の診断に重要な因子ではあるが、家族歴を認めた症例は DKC の 2 症例 (12.5%) に認めるのみであった。DKC の特徴的的身体所見に関しては、爪の萎縮 15/16 (93.75%) 症例、皮膚の網状色素沈着 14/16 (87.5%) 症例、舌白斑症 13/16 (81.3%)

症例に認められ、これら 3 つの身体的異常すべて認める症例は 11/16 (68.8%) 症例であった。一方、HHS の特徴的身体所見に関しては、皮膚の網状色素沈着 3/3 (100%) 症例、爪の委縮 2/3 (66.7%) 症例、舌白斑症 1/3 (33.3%) 症例に認められたが、これら 3 つの身体的異常すべて認める症例は認められなかった。

2. DKC や HHS 症例の血液学的異常

DKC の血液学的異常に関しては、好中球数 1000/ μ l 以下は 1/16 (6.3%) 症例のみ、ヘモグロビン 7g/dl 以下も 1/16 症例 (6.3%) のみに認められたのに対して、血小板数 20000/ μ l 以下は 7/16 (43.8%) 症例に認められた。DKC の診断時の血液学検査では 3 系統の血球の中で血小板低下が顕著であった。HHS の血液学的異常に関しては症例数が少ないため明らかな結論は出せないが、好中球数 1000/ μ l 以下は 1/3 (33.3%) 症例のみ、血小板数 20000/ μ l 以下も 1/3 (33.3%) 症例のみに認められたのに対して、Hb7g/dl 以下は 2/3 (66.7%) 症例に認められた。

骨髄検査に関しては、DKC の 1 症例以外で解析が行われ、全症例低形成髄で病的染色体異常は認められなかった。

3. DKC や HHS 症例のテロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

テロメア長解析は、DKC では 7/16 (43.8%) 症例で解析が行われ、6/7 (85.7%) の症例でテロメア長の短縮が認められた。HHS では 2/3 (66.6%) で解析が行われ、2/2 (100%) の症例でテロメア長の短縮が認められた。

DKC のテロメア制御遺伝子変異に関しては、11/16 (68.7%) 症例に認められた (*DKC1* 変異が 5 症例、*TINF2* 変異が 3 症例、*TERT* 変異が 2 症例、*TERC* 変異が 1 症例、変異が同定されなかった症例が 5 症例)。一方、HHS に関しては 3 症例ともに原因遺伝子変異は同定されなかった。

この中で、*TERT* 変異 c.1002_1004del:p.334_335del をホモで認めた症例に関しては、次世代シーケンサーによるゲノムコピー数解析にて染色体 5 番の *TERT* 遺伝子をコードする領域に片アレルの大欠失を認めた。*TERT* 遺伝子変異の大欠失の症例は

初めての報告になる。この症例の家族解析を行うと、*TERT* 変異をホモで認めた症例は、テロメア長の著明な短縮を認め、5 歳児より DKC の表現型で発症し、HHS で認められるような免疫不全の合併により重篤な感染症を繰り返しており、DKC の重症型であると診断されている。一方、*TERT* の片アレルの大欠失のみを認める弟は、テロメア長短縮は認めるが 6 歳時まで DKC の臨床症状や血液学的異常は示していない。また *TERT*c.1002_1004del:p.334_335del へテロ変異を有する母は経度の貧血は認めるが、テロメア長短縮は認めていない。

4. 不全型 DKC の臨床的特徴、血液学的異常、テロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

不全型 DKC は 21 症例診断された。DKC の診断前の臨床的診断は、11 症例は再生不良性貧血、3 症例は骨髄異形成症候群、3 症例は家族性肺線維症と診断されていた。診断時年齢は 20.50 ± 4.674 で、DKC ($p=0.045$) や HHS ($p<0.001$) と比較して有意に高かった。不全型 DKC は 7/21 (33.3%) 症例が女性であった。家族歴を認めた症例は 6/21 (28.6%) と DKC や HHS と比較して多く認めた。BMF 以外の合併症としては、肺線維症が 3 症例、発達障害を 2 症例、肝障害 1 症例、腎障害 1 症例を認めた。診断時血液学的異常に関しては、好中球数 1000/ μ l 以下は 4/21 (19.0%) 症例、ヘモグロビン 7g/dl 以下は 6/21 症例 (28.6%)、血小板数 20000/ μ l 以下は 7/21 (33.3%) 症例に認め、不全型 DKC の診断時血液学検査では DKC の様に血小板減少を認める症例が顕著に多いということはなかった。骨髄検査に関しては、19 症例で行われ、17 症例は低形成髄で、1 症例に -10 の染色体異常が認められた。

5. 不全型 DKC のテロメア長解析とテロメア長遺伝子変異解析

テロメア長解析は全症例で行われ、1 症例が正常下限であったが、その他の症例は全例著明なテロメア長の短縮が認められた。テロメア制御遺伝子変異に関しては、11/21 (52.4%) 症例で遺伝子変異が認められた (*TERT* 変異 5 症例、*TINF2* 変異 3 症例、*RTEL1* 変異 2 症例 (1 家系)、*TERC* 変異 1 症例)。*RTEL1* 変異は両アレル変異、その他の変異はヘテロ

変異であった。*RTEL1* 変異は常染色体劣性遺伝形式で HHS に多く発見された遺伝子変異ではあるが、この 2 症例は明らかな DKC の特徴的な身体的異常を認めず、*RTEL1* 変異を有する初めての不全型 DKC である。また、この 2 症例の片アレルの *RTEL1* 変異を有している両親は身体的異常や血液学的異常を認めないが、テロメア長の著明な短縮を認めている。

D. 考察

本研究によって日本人における DKC、HHS、不全型 DKC の臨床的特徴や原因遺伝子の頻度などが明らかになった。

DKC に関しては、発症年齢、性別や特徴的身体所見の頻度などはこれまでの欧米の報告とほぼ同等の結果が得られた。一方で DKC 症例は、血小板数が白血球数やヘモグロビン値と比べて有意に低値であることが明らかになった。この結果を反映しているのか今回の研究対象症例において DKC の診断がつく前の臨床的診断は、特発性血小板減少性紫斑病が約 1/5 を占めていた。また、遺伝子変異に関しては、*TERC* 変異がやや少ない傾向があったが、この結果が日本人の DKC 症例の遺伝子変異の特徴なのかはさらなる症例の解析が必要であると考え。また、次世代シーケンサーによるゲノムコピー数解析にて染色体 5 番の *TERT* 遺伝子をコードする領域に片アレルの大欠失と *TERT* 変異 c.1002_1004del;p.334_335del を認める DKC 症例を発見した。*TERT* 遺伝子変異の大欠失の症例は初めての報告になるが、原因遺伝子変異が発見されない DKC 症例の中にはこのような既知の原因遺伝子の大欠失が原因の症例が含まれている可能性がある。

HHS に関しては、症例数が少ないため明確な結果を示すことは出来なかった。しかし、HHS は DKC の特徴的身体所見の頻度が低く、3 つの特徴的身体所見をすべて認める症例はなかった。HHS は DKC に認められる特徴的身体所見がそろわず、DKC に認められない他の身体異常や免疫異常が認められている。また、本邦の HHS と診断された症例は、テロメア長解析が行われた症例は 100% テロメア長の短縮が認められるが、DKC の既知の遺伝子変異は認められていない。以上より、HHS は DKC の重症型という考

え方より、テロメア制御異常によって発症する DKC とは異なる先天性 BMF が含まれるのではないかと考える。

テロメア制御遺伝子変異を認めた不全型 DKC に関してはその診断は問題ないと考え。しかし、テロメア制御遺伝子変異を認めない不全型 DKC 症例に関しては、はたして不全型 DKC と診断していいのか？という疑問が残る。確かに再生不良性貧血の一部の症例では、テロメア長の $-2SD$ 以上の短縮を認めるとの報告がある。今回の対象となった 21 症例の不全型 DKC 症例は、テロメア長短縮をした BMF に家族歴がある、家族性肺線維症がある、免疫抑制療法が不応であったなどを認める症例を解析対象としたが、この中にはテロメア長の短縮を認める他の BMF が含まれている可能性も完全には否定できない。こうした症例を不全型 DKC と確定診断をするためには次世代シーケンサーによる新規の原因遺伝子変異の同定が必要である。

E. 結論

本邦の DKC に関しては、発症年齢、性別や特徴的身体所見の頻度などはこれまでの欧米の報告とほぼ同等の結果が得られた。一方で、DKC 症例は血小板数が白血球数やヘモグロビン値と比べて有意に低値であることが明らかになった。また、*TERT* 遺伝子変異の大欠失による DKC 症例を初めて発見した。

本邦の HHS は、DKC の特徴的身体所見の頻度が低く、さらに 3 つの DKC の特徴的身体所見をすべて認める症例はなかった。また、本邦の HHS は DKC の既知の遺伝子変異が認められていない。以上より、HHS の疾患概念には DKC の重症型という考えだけでなく、テロメア制御異常によって発症する DKC とは異なる先天性 BMF が含まれるのではないかと考える。

不全型 DKC に関しては、既知の遺伝子変異を認めない症例の確定診断は難しい。こうした症例を不全型 DKC と確定診断をするためには、次世代シーケンサーによる新規の原因遺伝子変異の同定が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanino Y, Yamaguchi H, Fukuhara A, Munakata M. Pulmonary fibrosis associated with TINF2 gene mutation: is somatic reversion required? *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):270-1.

2. 学会発表

1) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Yui S, Inokuchi K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. The clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *The 56th American society of hematology annual meeting* (2014, San Francisco).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

DBA の遺伝子診断

研究分担者 剣持直哉（宮崎大学フロンティア科学実験総合センター 教授）

研究要旨： DBA 患者のエクソーム解析により、これまでに 13 種類のリボソームタンパク質遺伝子に変異が同定された。しかし、約半数の患者ではいまだに原因遺伝子は明らかになっていない。本研究では、リボソームタンパク質遺伝子の DNA 配列等の情報を収集し、データベースとして整備した。本データベースを活用することで、より正確な DBA の遺伝子診断が期待できる。

A. 研究目的

DBA の原因遺伝子として、これまでに 13 種類のリボソームタンパク質 (RP) 遺伝子および *GATA1* 遺伝子が同定されている。しかし、半分近くの患者で遺伝子の変異は同定されていない。リボソームタンパク質は約 80 種類もあり、他のリボソームタンパク質遺伝子が原因遺伝子である可能性も高い。そこで、本研究ではリボソームタンパク質遺伝子の配列情報を整備することで、正確な DNA 診断の基盤とすることを目的とする。

B. 研究方法

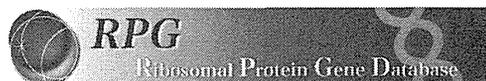
公共のデータベースよりヒトリボソームタンパク質遺伝子のゲノム配列、cDNA 配列、アミノ酸配列、染色体マップなどの情報を収集し、整理する。また、その他の生物のリボソームタンパク質遺伝子の情報も収集し、比較解析を可能とする。得られた情報をデータベースとして整備し、これを共有する。

C. 研究結果

ヒトおよび他種生物のリボソームタンパク質遺伝子のゲノム配列、cDNA 配列、アミノ酸配列、染色体マップなどの情報を収集しデータベースとして整備した。

*リボソームタンパク質遺伝子データベース

(RPG: <http://ribosome.med.miyazaki-u.ac.jp/>)



D. 考察

リボソームタンパク質は多数の偽遺伝子を有しており、種類も多いことから、遺伝情報の利用に際して特段の注意が必要である。本データベース (RPG) を活用することで、より正確な DBA の遺伝子診断が期待される。また、他種生物との遺伝子配列の比較により、重要な機能ドメインの推定も可能となり、疾患発症との関連を明らかにする手がかりになる。

E. 結論

リボソームタンパク質遺伝子の配列情報を収集し、データベースとして整備した。本データベースは DBA の正確な診断に資するものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga

- S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E. Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan Anemia. *Br J Haematol.* 2015;168(6):854-864.
- 2) Yadav VG, Chakraborty A, Uechi T, Kenmochi N. Ribosomal protein deficiency causes Tp53-independent erythropoiesis failure in zebrafish. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;49:1-7.
2. 学会発表
- 1) Uechi T, Nakajima Y, Yadav G, Yoshihama M, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N. Studying the molecular pathogenesis of Diamond-Blackfan anemia using zebrafish as a model system. **The 14th Conference on Translational Control** (2014. 9, Cold Spring Harbor, NY, USA).
- 2) Yoshihama M, Nakao A, Kamada S, Kenmochi N. RPG and snOPY: Databases for ribosomal protein genes and small nucleolar RNA genes. **The 19th Annual Meeting of the RNA Society** (2014. 6, Quebec City, Canada).
- 3) Uechi T, Nakajima Y, Yadav G, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N. Ribosome dysfunction and erythroid failure: Analyzing the zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia. **The 19th Annual Meeting of the RNA Society** (2014. 6, Quebec City, Canada).

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

◎は、本研究によることが明記されている論文

○は、本研究に関連する論文

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
矢部普正	Fanconi貧血		小児科			2014	1559-64
菅野仁	【検査で切り込む溶血性貧血】非免疫性溶血性貧血と対象とした診断システムの構築		臨床検査	医学書院	東京	2014	327-355
國島伸治	先天性血小板減少症	富山佳昭	血栓・止血異常の診療	中山書店	東京	2014	105-12
兼松毅, 國島伸治	灰色血小板とNBEAL2	高久史麿, 小澤敬也, 坂田洋一, 金倉讓, 小島勢二	Annual Review 2015 血液	中外医学社	東京	2015	211-7

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
◎Wang R, Yoshida Y, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno J, Kojima S, Miyano S, kenmochi N, Ogawa S, Ito E.	Loss of function mutations in <i>RPL27</i> and <i>RPS27</i> identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anemia.	Br J Haematol.	168(6)	854-864	2015
◎Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M.	Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML.	Nat Commun.	5	4770	2014

Ono R, Hasegawa D, Kirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A.	Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children.	Eur J Pediatr.			2014 [Epub ahead of print]
Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, horibe K, Nagai J, Goto H, Ito E.	Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan.	Genes Chromosomes Cancer	53(11)	902-910	2014
○Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	Haematologica	99(8)	1312-1316	2014
Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S.	Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome.	Pediatr Transplant.	18(1)	E25-30	2014
◎Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H.	Impaired hematopoietic differentiation of <i>RUNX1</i> -mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients.	Leukemia	28	2344-2354	2014
藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	ヘム合成系の異常と関連疾患	血液フロンティア	24(4)	581-589	2014
藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	赤血球造血における転写制御機構	血液内科	68(5)	557-563	2014

藤原亨, 小林匡洋, 張替秀郎	鉄芽球性貧血	新戦略による貧血治療プリンシプル血液疾患の臨床		237-239	2014
○Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H.	Effect of 5-aminolevulinic acid on erythropoiesis: a preclinical in vitro characterization for the treatment of congenital sideroblastic anemia.	Biochemical and Biophysical Research Communications	454(1)	102-108	2014
Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Kanehira M, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H.	GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells.	Haematologica	99(11)	1686-1696	2014
○Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K.	Heme metabolism and anemia.	Rinsho Ketsueki	55(7)	729-734	2014
Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H.	Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in GATA-2 deficiency evolving into myelodysplasia and acute leukemia.	Annals of Hematology	93(9)	1515-1522	2014
○Fujiwara T, Saitoh H, Inoue A, Kobayashi M, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.	3-Deazaneplanocin A (DZNep), an inhibitor of S-adenosyl-methionine-dependent methyltransferase, promotes erythroid differentiation.	The Journal of Biological Chemistry	289(12)	8121-8134	2014
Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H.	Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion.	Bone Marrow Transplant.	49	921-926	2014
Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue K, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S.	Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	20	1145-1149	2014

Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S.	Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol.	Int J Hematol.	100	171-179	2014
Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K.	Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms.	Pediatr Blood Cancer	61	1860-1866	2014
Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S.	Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome.	Mol Genet Metab Rep.	1	184-196	2014
Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O.	Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult.	Pediatr Transplant.	18	E255-257	2014
○Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S.	First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy.	Haematologica	99	1784-1791	2014
Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwara M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K.	Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome.	Pediatr Blood Cancer	62	148-152	2014