

- Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug 1. [Epub ahead of print]
- 39) Kawashima N, Muramatsu H, Okuno Y, Torii Y, Kawada JI, Narita A, Nakanishi K, Hama A, Kitamura A, Asai N, Nakamura S, Takahashi Y, Ito Y, Kojima S. Fulminant adenovirus hepatitis after hematopoietic stem cell transplant: Retrospective real-time PCR analysis for adenovirus DNA in two cases. *J Infect Chemother*. 2015 Dec;21(12):857-63.
- 40) Kudo K, Muramatsu H, Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Tabuchi K, Kato K, Koh K, Takahashi Y, Hashii Y, Kawano Y, Inoue M, Cho Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Oct;50(10):1312-5.
- 41) Miura H, Kawamura Y, Kudo K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Kawashima N, Miyamura K, Yoshida N, Kato K, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Virological analysis of inherited chromosomally integrated human herpesvirus-6 in three hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2015 Oct;17(5):728-31.
- 42) Momota H, Kato S, Fujii M, Tsujiuchi T, Takahashi Y, Kojima S, Wakabayashi T. Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, of the central nervous system in a child. *Brain Tumor Pathol*. 2015 Oct;32(4):281-285.
- 43) Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *J Clin Immunol*. 2015 Oct;35(7):610-4.
- 44) Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Makishima H, Xu Y, Furukawa-Hibi Y, Wang X, Narita A, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Yoshida N, Hama A, Takahashi Y, Yamada K, Miyano S, Ogawa S, Maciejewski JP, Kojima S. Aberrant DNA Methylation Is Associated with a Poor Outcome in Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12):e0145394.
- 45) Shiota M, Yang X, Kubokawa M, Morishima T, Tanaka K, Mikami M, Yoshida K, Kikuchi M, Izawa K, Nishikomori R, Okuno Y, Wang X, Sakaguchi H, Muramatsu H, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Takagi M, Hata D, Kanegane H. Somatic Mosaicism for a NRAS Mutation Associates with Disparate Clinical Features in RAS-associated Leukoproliferative Disease: a Report of Two Cases. *J Clin Immunol*. 2015 Apr 21. [Epub ahead of print]
- 46) Suzuki M, Takeda T, Nakagawa H, Iwata S, Watanabe T, Siddiquey MN, Goshima F, Murata T, Kawada J, Ito Y, Kojima S, Kimura H. The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021 suppresses the growth of T and natural killer cell lymphomas. *Front Microbiol*. 2015;6:280.
- 47) Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, Sakaguchi H, Yoshida K, Kawashima N, Xu Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Saito S, Nakazawa Y, Masunari T, Hirose T, Elmahdi S, Narita A, Doisaki S, Ismael O, Makishima H, Hama A, Miyano S, Takahashi Y, Ogawa S, Kojima S. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric

- myeloid malignancies. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):e398-401.
- 48) Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol*. 2015 Apr;35(3):244-248.
- 49) 菅野仁, 小倉浩美. 【溶血性貧血診療の最前線】日本におけるグルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症. *臨床血液* 2015;56(7):771-7.
- 50) 菅野仁, 牧野茂義, 北澤淳一, 田中朝志, 紀野修一, 高橋孝喜, 半田誠, 室井一男. 日本における輸血管理体制と血液製剤使用実態調査報告. *日本輸血細胞治療学会誌* 2015;61(6):529-538.
- 51) 小林博人, 菅野仁. $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いた癌免疫療法. *日本免疫・細胞治療学会誌* 2016;61(1). (in press)
- 52) 大原有理, 西森美香, 塩田祐也, 山崎美香, 長谷川智子, 門脇桂子, 一圓和宏, 阿部孝典, 品原久美, 鈴江真史, 菅野仁. 早発性黄疸を呈した遺伝性球状赤血球症の 1 例. *こうち* 2015; 44(2): 97-100.
- 53) Takahashi D, Sato K, Hirayama E, Takata M, Kurumizaka H. Human FAN1 promotes strand incision in 5'-flapped DNA complexed with RPA. *J Biochem*. 2015 Apr 27;158(3): 263-70.
- 54) Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T, Takata M, Nakahata T, Saito MK. Pluripotent cell models of fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Apr;4(4):333-8.
- 55) Schmid M, Smith J, Burt DW, Aken BL, Antin PB, Archibald AL, Ashwell C, Blackshear PJ, Boschiero C, Brown CT, Burgess SC, Cheng HH, Chow W, Coble DJ, Cooksey A, Crooijmans R PMA, Damas J, Davis R VN, Koning D-J, Delany ME, Derrien T, Desta TT, Dunn IC, Dunn M, Ellegren H, Eöry L, Erb I, Farré M, Fasold M, Fleming D, Flicek P, Fowler KE, Frésard L, Froman DP, Garceau V, Gardner PP, Gheyas AA, Griffin DK, Groenen M AM, Haaf T, Hanotte O, Hart A, Häsler J, Hedges SB, Hertel J, Howe K, Hubbard A, Hume DA, Kaiser P, Kedra D, Kemp SJ, Klopp C, Kniel KE, Kuo R, Lagarrigue S, Lamont SJ, Larkin DM, Lawal RA, Markland SM, McCarthy F, McCormack HA, McPherson MC, Motegi A, Muljo SA, Münsterberg A, Nag R, Nanda I, Neuberger M, Nitsche A, Notredame C, Noyes H, O'Connor R, O'Hare EA, Oler AJ, Ommeh SC, Pais H, Persia M, Pitel F, Preeyanon L, Barja PP, Pritchett EM, Rhoads DD, Robinson CM, Romanov MN, Rothschild M, Roux P-F, Schmidt CJ, Schneider A-S, Schwartz M, Searle SM, Skinner MA, Smith CA, Stadler PF, Steeves TE, Steinlein C, Sun L, Takata M, Ulitsky I, Wang Q, Wang Y, Warren WC, Wood JMD, Wragg D, Zhou H. Third Report on Chicken Genes and Chromosomes 2015. *Cytogenetic and Genome Research* 2-15;145(2): 78-179.
- 56) Takata KI, Tomida J, Reh S, Swanhart LM, Takata M, Hukriede NA, Wood RD. Conserved overlapping gene arrangement, restricted expression and biochemical activities of DNA polymerase ν ; (POLN). *J Biol Chem*. 2015 Aug 12;290(40): 24278-93.
- 57) Maeba S, Hasegawa S, Shimomura M, Ichimura T, Takahashi K, Motoyama M, Fukunaga S, Ito Y, Ichiyama T, Ohga S. Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol*. 2015;5(2): e089-92.
- 58) Okada S, Hasegawa S, Suzuki Y, Ichimura T,

- Kaneyasu H, Shimomura M, Wakabayashi-Takahara M, Nakamura K, Kobayashi M, Ohga S. Remission of autoimmune neutropenia after the development of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2015;57(5):1012-4.
- 59) Ishida H, Kato M, Kudo K, Taga T, Tomizawa D, Miyamura T, Goto H, Inagaki J, Koh K, Terui K, Ogawa A, Kawano Y, Inoue M, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Yamashita T, Adachi S. Comparison of Outcomes for Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission and Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens Based on Either Intravenous Busulfan or Total Body Irradiation: A Report From the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:2141-7.
- 60) Tomizawa D, Watanabe T, Hanada R, Horibe K, Horikoshi Y, Iwamoto S, Kinoshita A, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Taga T, Takahashi H, Tawa A, Terui K, Hori H, Kawano Y, Kikuta A, Manabe A, Adachi S. Outcome of adolescent patients with acute myeloid leukemia treated with pediatric protocols. *Int J Hematol*. 2015;102: 318-26.
- 61) 照井君典, 金崎里香, 土岐力, 伊藤悦朗. ダウン症候群に伴う TAM 発症の分子機構. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2015;25:49-54.
- 62) 野村優子, 宮内潤, 太田栄治, 柳井文男, 宮下俊之, 照井君典, 伊藤悦朗, 廣瀬伸一. 2 ヶ月後に芽球が再増加した一過性骨髄異常増殖症の超早産児例. 日本小児血液・がん学会雑誌 2015; 52:36-39.
- 63) Hayakawa S, Okada S, Tsumura M, Sakata S, Ueno Y, Imai K, Morio T, Ohara O, Chayama K, Kobayashi M. A patient with CTLA-4 haploinsufficiency presenting gastric cancer. *J Clin Immunol*. 2016;36:28-32.
- 64) Ma CS, Wong N, Rao G, Avery DT, Torpy J, Hambridge T, Bustamante J, Okada S, Stoddard JL, Deenick EK, Pelham SJ, Payne K, Boisson-Dupuis S, Puel A, Kobayashi M, Arkwright PD, Kilic SS, El Baghdadi J, Nonoyama S, Minegishi Y, Mahdavian SA, Mansouri D, Bousfiha A, Blincoe AK, French MA, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Smart JM, Fulcher DA, Cook MC, Phan TG, Stepensky P, Boztug K, Kansu A, İkinçioğullari A, Baumann U, Beier R, Roscioli T, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Casanova JL, Uzel G, Tangye SG. Monogenic mutations differentially affect the quantity and quality of T follicular helper cells in patients with human primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:993-1006.
- 65) Kobayashi M. Neutrophil disorders: diagnosis and hematopoietic stem cell transplantation. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:2230-9.
- 66) Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, Alzahrani M, Al-Muhsen S, Halwani R, Ma CS, Wong N, Soudais C, Henderson LA, Marzouqa H, Shamma J, Gonzalez M, Martinez-Barricarte R, Okada C, Avery DT, Latorre D, Deswarte C, Jabot-Hanin F, Torrado E, Fountain J, Belkadi A, Itan Y, Boisson B, Migaud M, Arlehamn CS, Sette A, Breton S, McCluskey J, Rossjohn J, de Villartay JP, Moshous D, Hambleton S, Latour S, Arkwright PD, Picard C, Lantz O, Engelhard D, Kobayashi M, Abel L, Cooper AM, Notarangelo LD, Boisson-Dupuis S, Puel A, Sallusto F, Bustamante J, Tangye SG, Casanova JL. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015;349:606-13.
- 67) Kataoka S, Muramatsu H, Okuno Y, Hayashi Y, Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S,

- Kobayashi M, Sano C, Sato H, Oh-Iwa I, Ito M, Kojima D, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Extrapulmonary tuberculosis mimicking Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in a patient with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug 1. pii:S0091-6749(15)00881-7. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.028. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 26242301.
- 68) Hirata O, Okada S, Tsumura M, Karakawa S, Matsumura I, Kimura Y, Maihara T, Yasunaga S, Takihara Y, Ohara O, Kobayashi M. Mosaicism of an ELANE mutation in an asymptomatic mother in a familial case of cyclic neutropenia. *J Clin Immunol*. 2015;35:512-6.
- 69) Wilson RP, Ives ML, Rao G, Lau A, Payne K, Kobayashi M, Arkwright PD, Peake J, Wong M, Adelstein S, Smart JM, French MA, Fulcher DA, Picard C, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Gray P, Stepensky P, Warnatz K, Freeman AF, Rossjohn J, McCluskey J, Holland SM, Casanova JL, Uzel G, Ma CS, Tangye SG, Deenick EK. STAT3 is a critical cell-intrinsic regulator of human unconventional T cell numbers and function. *J Exp Med*. 2015;212:855-64.
- 70) Yoshioka A, Ishii E, Ueno T, Usami I, Kobayashi M, Kobayashi R, Sotomatsu M, Shirahata A, Suzuki T, Taki M, Ishida Y, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Sakai M, Kigasawa H, Fukutake K. The International Immune Tolerance Induction Study and its follow-up study on Japanese hemophilia A patients with inhibitors. *Int J Hematol*. 2015;101:362-8.
- 71) Nishikawa S, Toshima T, Kobayashi M. Perceived parenting mediates serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and neural system function during facial recognition: A pilot study. *PLoS One* 2015;10:e0134685.
- 72) 渡邊健一郎, 森嶋達也. 【iPS細胞を用いた難病研究-臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見】(第4章) 血液・免疫疾患 Shwachman-Diamond 症候群. *遺伝子医学 MOOK* 2015;27:126-130.
- 73) 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*. 2015;94:707-9.
- 74) Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JJ, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R. IL-1 α induces thrombopoiesis is through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol*. 2015;209:453-66.
- 75) Hagiwara K, Kunishima S, Iida H, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. The synergistic effect of BCR signaling inhibitors combined with an HDAC inhibitor on cell death in a mantle cell lymphoma cell line. *Apoptosis* 2015;20:975-85.
- 76) Okano S, Takase M, Iseki K, Toriumi N, Kaneda M, Kunishima S. Genotype-phenotype correlation of the p.R1165C mutation in the *MYH9* disorder: Report of a Japanese pedigree. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2015;37:e352-5.
- 77) Yamanouchi J, Hato T, Kunishima S, Niiya T, Nakamura H, Yasukawa M. A novel *MYH9* mutation in a patient with *MYH9* disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2015;94:1599-600.
- 78) Hatta K, Kunishima S, Suganuma H, Tanaka N, Ohkawa N, Shimizu T. A family having type 2B von Willebrand disease with a novel *VWF* p.R1308S mutation : characteristic platelet aggregation on peripheral blood smears as the key aspect of diagnosis. *Thromb Res*. 2015;136:813-7.

- 79) Makino S, Kunishima S, Ikumi A, Awaguni H, Shinozuka J, Tanaka S, Maruyama R, Imashuku S. Sporadic Epstein syndrome with macrothrombocytopenia, sensorineural hearing loss and renal failure. *Pediatr Int.* 2015;57:977-81.
- 80) Miyazaki K, Koike Y, Kunishima S, Ishii R, Danbara M, Horie R, Yatomi Y, Higashihara M. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. *Hematology* 2015; 20:587-592.
- 81) Kunishima S, Kitamura K, Yasutomi M, Kobayashi R. Diagnostic biomarker for *ACTN1* macrothrombocytopenia. *Blood* 2015; 126:2525-6.
- 82) Yasutomi M, Kunishima S, Okazaki S, Tanizawa A, Tsuchida S, Ohshima Y. *ACTN1* rod domain mutation associated with congenital macrothrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2016;95:141-4.
- 83) Kanematsu T, Suzuki N, Yoshida T, Kishimoto M, Aoki T, Ogawa M, Kagami Y, Kiyoi H, Matsushita T, Kunishima S. A case of *MYH9* disorders caused by a novel mutation (p.K74E). *Ann Hematol.* 2016;95:161-3.
- 84) Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood.* (in press)
2. 学会発表
- 1) Saida S, Nakamura M, Toki T, Arai Y, Terui K, Yoshida Y, Ogawa S, Nakahata T, Heike T, Watanabe K, Watanabe A, Ito E. DNA methylation state correlates with progression of myeloid leukemia in Down syndrome. 第57回アメリカ血液学会 (2015年12月8-11日, 米国・オーランド).
- 2) Muramatsu H, Watanabe T, Hasegawa D, Park M, Iwamoto S, Taga T, Ito E, Toki T, Terui K, Yanagisawa R, Koh K, Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K. Prospective study of 168 infants with transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, TAM-10 study. 第57回アメリカ血液学会 (2015年12月8-11日, 米国・オーランド).
- 3) 伊藤悦朗. TAMの最新情報 (教育講演). 第60回日本新生児生育医学学会 (2015年11月23-25日, 盛岡).
- 4) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA-2 regulates dendritic cell differentiation. 第57回米国血液学会 (2015年12月, 米国・オーランド).
- 5) Kato H, Itoh-Nakadai A, Ebina-Shibuya R, Kobayashi M, Matsumoto M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Control Common Myeloid Progenitor Cell Differentiation Under Infectious Stimuli. 第57回米国血液学会 (2015年12月, 米国・オーランド).
- 6) Kanehira M, Fujiwara T, Nakajima S, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Impaired Lysophosphatidic Acid Receptor 3 Signaling in Mesenchymal Stromal Cells Promotes Multiple Myeloma Progression through Cellular Senescence and Transdifferentiation into Tumor-Associated Fibroblasts. 第57回米国血液学会 (2015年12月, 米国・オーランド).
- 7) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Tamura H, Tanaka T, Harigae H. Photodynamic diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma with 5-aminolevulinic acid. 第77回日本血液学会 (2015年10月, 金沢).
- 8) Sakurai K, Fujiwara T, Kobayashi M, Tsukita

- M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of anagrelide on human megakaryocyte differentiation. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 9) Fujiwara T, Harigae H. Role of GATA-2 in the pathogenesis of bone marrow failure. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 10) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. cDNA expression library screening reveals GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 11) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. HIGH-THROUGHPUT siRNA SCREENING REVEALS GATA-2 UPSTREAM TRANSCRIPTIONAL MECHANISMS IN HEMATOPOIETIC CELLS. 第 20 回欧州血液学会 (2015 年 6 月, ウィーン).
- 12) Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizawa H, Ogawa S, Yabe H, Yabe M, Takata M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. 27th Annual Fanconi anemia research fund scientific symposium (2015 年 9 月 17-20 日, カナダ・トロント).
- 13) Yabe M, Yabe H, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno K, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M. Genetic subtyping of Fanconi anemia in Japanese patients. Fanconi anemia. 27th Annual Fanconi anemia research fund scientific symposium (2015 年 9 月, カナダ・トロント).
- 14) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Comparison of clinical and laboratory features between pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. 第 57 回アメリカ血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 15) Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Hirabayashi S, Watanabe K, Tsuchida M, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics of therapy-related myelodysplastic syndrome in childhood. A Prospective Registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). *Haematologica* 100 (S2):3, 2015 国際小児 MDS シンポジウム (2015 年 10 月, デンマーク).
- 16) Yoshimi A, Loh ML, Cseh A, Cooper T, Dvorak CC, Chan R, Xicoy B, Germing U, Kojima S, Manabe A, Dwprzak M, De Moerloose B, Stary J, Smith OP, Masetti R, Catala A, Bergstraesser E, Ussowicz M, Fabri O, Baruchel A, Cave H, Zwaan M, Locatelli F, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Flotho C, Niemeyer C. Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 100 (S2):3, 2015 国際小児 MDS シンポジウム (2015 年 10 月, デンマーク).
- 17) Yoshida N, Kato M, Inagaki J, Yabe M, Yabe H, Takahashi Y, Inoue M, Akihisa S, Kato K, Atsuto Y, Manabe A, Koike K, Kojima S, Watanabe K. First allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: Data from the JSHCT. *Haematologica* 100 (S2):8, 2015 国際小児 MDS シンポジウム (2015 年 10 月, デンマーク).
- 18) Muramatsu H. Comprehensive Molecular Screening System for Pediatric Bone Marrow Failure Syndromes. *The 6th JSH International Symposium 2015* (2015 年 4 月 23 日, 軽井沢).
- 19) Kojima S. Development of successful treatment trials in severe aplastic anemia in

- Japanese children during the last 2 decades. **Workshop on Pathology and Patujogenesis of Bone Marrow Failure** (2015年6月8日, ドイツ・フライベルク).
- 20) Narita A. Biology and clinics of bone marrow failure syndromes and PNH. **The 20th EHA Congress** (2015年6月15日, オーストリア・ヴェィエナ).
- 21) Muramatsu H, Okuno Y, Hama A, Kojima S, et al. Target Capture Next Generation Sequencing as a Molecular Screening System for Pediatric Bone Marrow Failure Syndromes. **the 7th International Symposium on Myelodysplastic syndromes and Bone Marrow Failure** (2015年10月1日, デンマーク).
- 22) Kojima S. Pediatric Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome. 第2回中国小児科国際フォーラム (2015年10月10日, 中国・上海).
- 23) Kojima S. Recent advance in hematopoietic stem cell transplantation for pediatric bone marrow failure. 第1回中米日小児トランスレーショナル医療フォーラムおよび第4回国際小児腫瘍フォーラム (2015年11月13日, 中国・上海).
- 24) Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kojima S, et al. Genetic Background of Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes in Children. **57th ASH Annual Meeting and Exposition** (2015年12月7日, 米国・オーランド).
- 25) Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kojima S, et al. Correction of Fanconi Anemia Mutation Using the Crispr/Cas9 System. **57th ASH Annual Meeting and Exposition** (2015年12月7日, オランダ).
- 26) Kojima S. Bone Marrow Failure in Children. **BMT Tandem Meetings 2016** (2016年1月9日, ハワイ・ホノルル).
- 27) 小島勢二. Recent advance in the diagnosis and treatment of childhood bone marrow failure syndrome. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月16日, 金沢).
- 28) Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Sekiya Y, Chiba K, Tanaka H, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Target gene sequencing for genetic diagnosis of congenital bone marrow failure syndromes. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月17日, 金沢).
- 29) 村上典寛, 奥野友介, 村松秀城, 王希楠, 小島大英, 鈴木喬悟, 関屋由子, 川島希, 成田敦, 土居崎小夜子, 亀井美智, 入江正寛, 西尾信博, 濱麻人, 高橋義行, 小島勢二, 寺田和樹. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月18日, 金沢).
- 30) 村松秀城. Genetic predisposition for pediatric myeloid malignancies. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月19日, 金沢).
- 31) Okuno Y, Wang X, Muramatsu H, Sakaguchi H, Yoshida K, Kawashima N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Saito S, Nakazawa Y, Xu Y, Masunari T, Hirose T, Narita A, Doisaki S, Hama A, Miyano S, Takahashi Y, Ogawa S, Kojima S. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015年11月28日, 甲府).
- 32) 小島大英, 奥野友介, 王希楠, 村松秀城, 村上典寛, 鈴木喬悟, 関屋由子, 川島希, 谷口理恵子, 秋田直洋, 成田敦, 亀井美智, 土居崎小夜子, 西尾信博, 濱麻人, 高橋義行, 小島勢二. Utility of targeted next-generation sequencing in diagnosis of primary immunodeficiencies. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会 (2015年11月29日, 甲府).
- 33) 青木貴子, 岩崎拓也, 小倉浩美, 浅井隆善, 土居崎小夜子, 奥野友介, 村松秀城, 大賀正一, 小川誠司, 小島勢二, 菅野仁. 先天性貧血症の鑑別診断における次世代シーケンスの有用性.

- 第 60 回日本人類遺伝学会 (2015 年 10 月 16 日, 東京).
- 34) Arashiki N, Takakuwa Y, Ogura H, Utsugisawa T, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Ohga S, Mohandas N, Kanno H. ATP11C Encodes a Major Flippase in Human Erythrocyte and Its Genetic Defect Causes Congenital Non-Spherocytic Hemolytic Anemia. **The 58th ASH Annual Meeting & Exposition** (2015 年 12 月 3-6 日, オランダ). *Blood* 2015 126:2131.
- 35) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanno H. COL4A1 is a Novel Causative Gene Responsible for Congenital Hemolytic Anemia, Representing Characteristic Clinical Course in Infants. **The 58th ASH Annual Meeting & Exposition** (2015 年 12 月 3-6 日, オランダ). *Blood* 2015 126:934.
- 36) 小倉浩美, 大賀正一, 青木貴子, 槍澤大樹, 高橋秀弘, 岩井朝幸, 濱端隆行, 渡邊健一郎, 常松健一郎, 奥野友介, 村松秀城, 吉田健一, 宮野悟, 小川誠司, 小島勢二, 菅野仁. Significance of gene analysis in a patient with hemolytic anemia in the adulthood. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月 17 日, 金沢).
- 37) 神尾英則, 神尾孝子, 内山智貴, 塚田弘子, 野口英一郎, 大地哲也, 斎藤加代子, 菅野仁, 亀岡信悟. ゲノム薬理学検査を応用した乳癌個別化医療テガフル・ウラシルによる肝機能障害の発症予測に関する研究. 第 23 回日本乳癌学会総会 (2015 年 7 月 2 日, 東京).
- 38) 及川美幸, 李舞香, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. クリオプレシピテート製剤導入による血液製剤使用量削減の取り組み. *日本輸血細胞治療学会誌* 2015;61(2):353.
- 39) 木下明美, 高源ゆみ, 小林博人, 菅野仁. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いたがん免疫療法. *日本輸血細胞治療学会誌* 2015;61(2):295.
- 40) 岡田真一, 千野峰子, 中林恭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児・小児の少量輸血における赤血球製剤のシリンジ分割供給体制の構築. *日本輸血細胞治療学会誌* 2015;61(2):253.
- 41) 宇佐美郁哉, 窪田博仁, 毎原敏郎, 菅野仁. 診断に苦慮したグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症の女児例. *日本小児科学会雑誌* 2015;19(2):497.
- 42) Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Identification of UBE2T as a novel Fanconi anemia gene. **ICRR2015** (2015 年 5 月 25-29 日, 京都).
- 43) 高田穰. (招待講演) シンポ 14. 癌の診断・治療標的としての DNA 修復機構の可能性「ファンコニ貧血と遺伝性乳がん卵巣がん: 相同組換え欠損を基盤とした高発がん症候群. 第 74 回日本癌学会学術総会 (2015 年 10 月 8-10 日, 名古屋).
- 44) Takata M. (招待講演) 「がん生物学の展望: ゲノム変異とがん-宿主相互作用」 Perspective in Cancer Biology: Genetic Variations and Host-tumor Interactions. “DNA damage and repair in Fanconi anemia”. 第 2 回 IFOM-京都大学合同シンポジウム (2015 年 10 月 6-7 日, 京都).
- 45) Takata M, Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Kurumizaka H, Ogawa S, Yabe H, Yabe M. UBE2T/FANCT is a novel FA gene identified in Japanese Fanconi anemia patients. **16th Ataxia-Teleangiectasia Workshop** (2015 年 10 月 11-14 日, 中国・上海).
- 46) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 石合正道, 勝木陽子, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田穰. ワークショップ多様な DNA 損傷応答の統合制御機構 2015: ~ゲノム不安定性の病態解明研究~ 「相同組換えにおける RPA2 のユビキチン化を介した分解」. 第 38 回分子生物学会 (2015 年 12 月 1-4 日, 神戸).
- 47) 石合正道, 岩寄航, 高橋数冴, 久郷和人, 小田有沙, 大木千夏, 福井哲也, 河合秀彦, 山本卓, 太田邦史, 印南秀樹, 高田穰. ワークショップ複製フォーク: 多様な NA トランスアクションのプラットフォーム「複製ストレスによる FANCD2 集積部位のゲノムワイド解析」. 第 38

- 回分子生物学会 (2015年12月1-4日, 神戸).
- 48) Katsuki Y, Takata M. FANCD2-dependent ATM phosphorylation after incision during DNA interstrand crosslink repair. **ICRR2015** (2015年5月25-29日, 京都).
- 49) Ishiai M, Sato K, Takata M, Kurumizaka H. The Role of FANCD2 a central player of the Fanconi anemia pathway in DNA repair. **ICRR2015** (2015年5月25-29日, 京都).
- 50) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Sasahara Y, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Chiba K, Muramatsu H, Kannno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Uechi T, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene in a Diamond-Blackfan anemia family. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月16-18日, 金沢).
- 51) 太田陽香, 市村卓也, 下村麻衣子, 飯田恵庸, 寺地真一, 大賀正一. Rituximabにより寛解に至った難治性自己免疫性溶血性貧血の乳児例. 第126回日本小児科学会山口地方会 (2015年7月12日, 宇部).
- 52) 青木貴子, 岩崎拓也, 小倉浩美, 浅井隆善, 土居崎小夜子, 奥野友介, 村松秀城, 大賀正一, 小川誠司, 小島勢二, 菅野仁. 先天性貧血症の鑑別診断における次世代シーケンスの有用性. 日本人類遺伝学会第60回大会 (2015年10月14-17日, 東京).
- 53) Terui K, Hanada I, Ikeda F, Ito T, Toki T, Kanazaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Hori H, Ito E. Gene alterations in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 第77回日本血液学会学術集会 (2015年10月16-18日, 金沢).
- 54) Moritake H, Tanaka S, Nakayama H, Miyamura T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Saito AM, Shiba N, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Manabe A, Horibe K, Mizutani S, Adachi S. The Outcome of Relapsed Childhood Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Report from the JPLSG AML-05R Study. *Blood* 2015;126:S2516. 第57回アメリカ血液学会 (2015年12月5-8日, 米国・オーランド).
- 55) 金子桐子, 久保田美子, 野村和美, 古山和道. CRISPR/Cas9 システムと赤芽球系培養細胞を用いた先天性鉄芽球性貧血モデル細胞の樹立. 第38回日本分子生物学会・第88回日本生化学会大会 (2015年12月, 神戸).
- 56) 久保田美子, 野村和美, 金子桐子, 古山和道. 非特異的5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS1)のヘム依存的ミトコンドリア内タンパク質分解シグナル配列の同定. 第38回日本分子生物学会・第88回日本生化学会大会 (2015年12月, 神戸).
- 57) 野村和美, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道. ヒトの ALAS1 翻訳後調節におけるミトコンドリア CLPX (ATP 依存性タンパク質アンフォールダーゼ) の役割. 第38回日本分子生物学会・第88回日本生化学会大会 (2015年12月, 神戸).
- 58) Nishimura S, Tsumura M, Hirata O, Kagawa R, Mizoguchi Y, Okada S, Kobayashi M. MSMD Patients with IFN- γ -STAT1 Signaling Defect Present Enhanced Osteoclastogenesis and Bone Resorption. **The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2015年12月5-8日, 米国・オーランド).
- 59) Saito S, Nishimura S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Sakata S, Furue A, Kobayashi M. A comparison of myelopoiesis from induced pluripotent stem cells with a mutation in *ELANE* between cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia. **The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2015年12月5-8日, 米国・オーランド).
- 60) Okada S, Markle J, Kobayashi M, Bustamante J, Casanova JL. Impairment of IL-17 immunity to *Candida* and IFN γ immunity to *Mycobacterium* in humans with bi-allelic *Rorc* mutations. **The 57th American**

- Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (2015年12月5-8日, 米国・オーランド).
- 61) Nishimura S, Tomioka K, Mizoguchi Y, Karakawa K, Miki M, Kawaguchi K, Nakamura K, Kobayashi M. Successful retransplantation of bone marrow cells following failure of initial engraftments in 4 SCN patients. **The 12th Asian Society for Pediatric Research** (2015年4月15-18日, 大阪).
- 62) Saito S, Mizoguchi Y, Furue A, Chijimatsu I, Miki M, Tomioka T, Konishi N, Ono A, Kawaguchi H, Nakamura K, Kobayashi M. Early elimination of FVIII inhibitor in congenital hemophilia A cases with inhibitors by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin. **The 12th Asian Society for Pediatric Research** (2015年4月15-18日, 大阪).
- 63) 小林正夫. (教育講演 22) 好中球異常症: 診断と造血幹細胞移植. 第77回日本血液学会 (2015年10月18日, 金沢).
- 64) 小田紘嗣, 國島伸治, 鈴木英紀, 河合朋樹, 西小森隆太, 小原収, 平家俊男. Filamin A 異常症男性患者の血小板機能評価. 第37回日本血栓止血学会学術集会 (平成27年5月, 甲府).
- 65) 兼松毅, 小川実加, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 國島伸治, 松下正. 新規変異を有する MYH9 異常症の1例. 第37回日本血栓止血学会学術集会 (平成27年5月, 甲府).
- 66) 橋本恵梨華, 村田萌, 榎山愛弓, 河村奈美, 小塚敏弘, 中田悠紀子, 長谷部瞭, 高木夕希, 水谷直貴, 高木明, 國島伸治, 松下正, 小嶋哲人. 血小板無力症に同定された GPIIb 遺伝子のミスセンス変異とスプライス変異の複合ヘテロ変異解析. 第37回日本血栓止血学会学術集会 (平成27年5月, 甲府).
- 67) 柏木浩和, 清水一亘, 國島伸治, 坂野史明, 加藤恒, 森川陽一郎, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉讓, 富山佳昭. α IIB83 活性化変異, α IIB (R990W) KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす. 第37回日本血栓止血学会学術集会 (平成27年5月, 甲府).
- 68) Belen FB, Polat M, Kocak U, Kunishima S. Usage of Elthrombopag in a 9 year old Syrian patient with immune thrombocytopenic purpura and familial deafness-first pediatric experience in Turkey. **XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2014年6月, トロント).
- 69) Kanematsu T, Suzuki N, Kishimoto M, Aoki T, Ogawa M, Kagami Y, Kunishima S, Kiyoi H, Matsushita T. A case of MYH9 disorders caused by a novel mutation (p.K74E). **XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2014年6月, カナダ・トロント).
- 70) 國島伸治, 北村勝誠, 八田京子. 原因不明の血小板減少症と診断されていた 2B 型 von Willebrand 病の親子例. 第16回日本検査血液学会学術集会 (平成27年7月, 名古屋).
- 71) 兼松毅, 鈴木伸明, 小川実加, 岸本磨由子, 國島伸治, 松下正. 末期腎不全の経過中、家族歴を有する巨大血小板減少症に気付かれ、新規 p.K74E 変異による MYH9 異常症と診断した1例. 第16回日本検査血液学会学術集会 (平成27年7月, 名古屋).
- 72) 狩山由貴, 國島伸治, 今田昌秀, 高橋孝英, 青江伯規, 日野佳弥, 榊原佳奈枝, 渡辺俊幸, 嶋田明. 姉妹の診断を契機に ITP 経過観察中の父が MYH9 異常症の診断に至った一家系. 第16回日本検査血液学会学術集会 (平成27年7月, 名古屋).
- 73) 國島伸治. (ワークショップ) 診断の迷宮ー判断に迷う疾患へのアプローチ. 第16回日本検査血液学会学術集会 (平成27年7月, 名古屋).
- 74) Komwilaisak P, Sirachainan N, Sosothikul D, Suwanawiboon B, Pediatric Macrothrombocytopenia Registry in Thailand, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. Identification of MYH9 Disorders in Children with Macrothrombocytopenia: A Result from 14 Institutions in Thailand. 第57

回日本小児血液・がん学会学術集会（平成 27 年 11 月，甲府）。

- 75) Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Muramatsu H, Kobayashi R, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Kunishima S. Functional Characterization of a Novel *GFI1B* Mutation Causing Congenital Macrothrombocytopenia. 57th American Society for Hematology Annual Meeting and Exposition (2015 年 12 月，米国・オーランド).
- 76) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano 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. 第 77 回日本血液学会学術集会（2015 年 10 月，金沢）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 - 出願 ACTN1 遺伝子変異を伴う先天性巨大血小板症の診断補助方法及び診断キット
2. 実用新案登録
 - 該当なし
3. その他
 - 特記すべきことなし

表 1.

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	49	38
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	1	3
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	5	3
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	·	1	0	0	1	0	0	1
Sideroblastic anemia	No data	·	2	1	1	0	1	0	0
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	0	1
Cong. Thrombocytopenia	No data	·	·	·	·	·	12	11	16
Idiopathic Thrombocytopenia	No data	·	·	·	·	·	406	348	316
Cong. Spherocytosis	No data	·	·	·	54	49	26	32	37
Cong. Elliptocytosis	No data	·	·	·	2	1	1	2	1
G6PD deficiency	No data	·	·	·	5	5	3	1	5
PK deficiency	No data	·	·	·	0	0	0	0	0
other erythrocyte enzyme def.	No data	·	·	·	2	0	0	0	0
Sickel cell disease	No data	·	·	·	1	1	0	0	1
Unstable hemoglobinopathy	No data	·	·	·	1	0	0	0	0
Thalasemia	No data	·	·	·	18	16	11	8	7
other hemoglobinopathy	No data	·	·	·	0	0	0	1	0

表 2.

診断年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
日本小児血液・がん学会疾患登録に基づく症例数（登録症例数）									
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
小児慢性疾患医療費助成制度に基づく症例数（助成申請症例の診断年度別症例数）									
先天性赤芽球癆・赤芽球癆	8	7	6	9	5	6	8	No data	No data

表 3. 移植症例一覧

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Age(yr)	2y7m	19y	2y8m	4y	2y1m	7y	2y8m
Sex	male	female	male	male	male	male	female
Etiology	ELANE	unknown	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE
Pre-transplant status	pneumonia	cellulitis	Lung abscess	pneumonia	pneumonia	pneumonia	Skin, Perianal abscess
Duration of G-CSF therapy	13 months	17 years	3 months	3 years	8 months	1 month	1 year
Source	BM (MUD)	BM (MRD)	BM (MRD)	BM (MRD)	BM (MMUD)	BM (MRD)	BM (MUD)
HLA disparity	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8 DR	8/8	6/6
NCC ($\times 10^8$ /kg)	2.9	3.7	5.1	1.7	7.0	4.6	1.9
Conditioning regimen	Flu 125 CY 100 LPAM 70 TBI 3 ALG 60	Flu 125 CY 160 LPAM 90 TBI 3	Flu 125 CY 120 LPAM 90 TBI 3	Flu 125 CY 125 LPAM 70 TBI 3.6 ATG 10	Flu 100 CY 200 LPAM 90 TBI 3.6 ATG 12	Flu 100 CY 180 LPAM 90 TBI 3.6 ATG 10	Flu 125 CY 140 LPAM 90 TBI 3 ATG 2.5

表 4. 移植結果

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Engraftment	Day 24	Day 20	Day 14	Day 20	Day 14	Day 14	Rejection (55 days)
Chimerism (%)	100	100	Mixed	Mixed (90%)	100	100	—
DLI	—	—	4	15	—	—	2
Acute GVHD	Skin grade I	—	—	—	—	—	—
Chronic GVHD	—	—	—	—	—	—	—
Infection	—	—	—	—	EBV-LPD (day 48)	—	—
outcome	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive
PS (%)	100	100	100	100	100	100	
Follow-up duration	8.5y	7.5y	7.3y	3.5y	1y	2m	Second transplantation

Ⅱ. 分担研究報告

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・診療ガイドラインの作成

研究分担者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）

研究協力者 土岐 力（弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師）

研究要旨：Diamond Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として 12 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。本年度は、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行った。遺伝子診断を全例に行ったが、原因遺伝子が不明な 4 家系 21 名（非罹患者も含む）について全エクソン解析を行った。その結果、臨床診断が DBA であった 2 家系が、他の先天性骨髄不全症と診断された。1 家系 3 症例は *TERT* 遺伝子に変異が認められ、先天性角化不全症（DKC）と診断された。他の 1 家系 2 症例は SBDS 遺伝子に変異を認め、Shwachman Diamond syndrome（SDS）と診断された。その他に、RP 遺伝子以外の原因候補遺伝子を同定し、解析を進めている。これらのデータをもとに、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS 委員会と連携を取りながらエビデンスに基づいた診断基準および診断・治療ガイドラインの改訂を行った。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて学会公認の診療ガイドラインとする予定である。

A. 研究目的

Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として 12 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1* 遺伝子が同定されているが、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。本研究の目的は、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行うことである。初年度（平成 26 年度）に、先天性骨髄不全症の WEB 登録システムの構築と、重症度分類を作成する。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS 委員会と連携を取りながらエビデンスに基づいた診断基準の改訂、お

よび診断・治療ガイドラインを策定・改訂を行う。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて学会公認の診療ガイドラインとする。

B. 研究方法

最初に、DBA で遺伝子変異が報告されている 12 種類の RP 遺伝子（*RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL35a*）と *GATA1* 遺伝子について、次世代シーケンサー（MiSeq）を用いてターゲットシーケンスを行った。次に、定量的 PCR 法と SNP アレイ法により RP 遺伝子の欠失を解析した。

この検索によっても原因遺伝子を同定できなかった臨床検体について、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った。ヒト全エクソン領域をベイトと呼ばれる RNA ライブラリーを用いて溶液中でキャプチャーし、イルミナ社の高速シーケン

サーHiSeq2000で網羅的な解析を行った。得られた遺伝子異常は、サンガーシークエンスや次世代シークエンサーを用いたターゲットシークエンスにより確認した。アミノ酸置換を生じる翻訳領域の一塩基多型が多数見つかりと予想されるため、家族内の罹患者や非罹患者も解析し、結果を比較することにより原因遺伝子の候補を絞り込み、新規遺伝子変異の同定を試みた。

得られたデータベースを基に、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、重症度分類の策定および診断・治療ガイドラインを策定・改訂を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い、文書による同意を得たのち、検体を連結可能匿名化して解析を行った。

C. 研究結果

新規症例15名の遺伝子診断を行い、8例(*RPS19* 4例, *RPL11* 2例, *RPS71* 1例, *RPS241* 1例)で既知の原因遺伝子を同定した。これまでに遺伝子検査を施行した症例は163例となった。ターゲットシーケンスで原因遺伝子が不明で、かつSNPアレイで解析してもRP遺伝子の大欠失が検出されない20家系49名(非罹患者家族も含む)について、全エクソン解析を行った。その結果、臨床診断がDBAであった2家系が、他の先天性骨髄不全症と診断された。1家系3症例は*TERT*遺伝子に変異が認められ、先天性角化不全症(DKC)と診断された。他の1家系2症例は*SBDS*遺伝子に変異を認め、Shwachman Diamond syndrome (SDS)と診断された。その他に、RP遺伝子以外の原因候補遺伝子を同定し、解析を進めている。これらのデータを基に、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、エビデンスに基づいた診断基準および診断・治療ガイドラインの改訂を行った。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて、学会公認の診療ガイドラインとする予定である。

D. 考察

我が国のDBAは、まだ約半数が原因遺伝子不明である。今回の次世代シークエンサーを用いた網羅的解析により、臨床診断がDBAであった2家系が、他の先天性骨髄不全症と診断された。

初年度の研究で新規原因候補遺伝子として見出された*RPS15A*が、AMED-DBA研究班(伊藤班)との連携で、新規原因遺伝子として確定した。既に、我々は2つの新規原因遺伝子(*RPS27*と*RPL27*)を見出しているため、この発見により、我が国から新規に発見されたDBA原因遺伝子は3個となった。

これまでDBAには重症度分類がなかったが、重症度分類も策定され、診断基準や診療ガイドラインも改定され、大きな研究成果があった。

E. 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。その成果を基に診断基準と診療ガイドラインの改定を行った。本研究班は、指定難病としてDBAが認められるのに大きな貢献をしたと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Annals of Oncology*. (in press)
- 2) Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in

- Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:248-54.
- 3) Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E*. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol*. 2016;103:112-4. (*corresponding author)
- 4) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Inokuchi K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. Clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 2015;102: 544-52.
- 5) Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Kobayashi M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100:1546-52.
- 6) Takahashi T, Inoue A, Yoshimoto J, Kanamitsu K, Taki T, Imada M, Yamada M, Ninomiya S, Toki T, Terui K, Ito E, Shimada A. Transient myeloproliferative disorder with partial trisomy 21. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:2021-4.
- 7) Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, Ito M, Narita A, Kosaka Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Haematologica*. 2015;100(11):1426-33.
- 8) Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi. *Am J Hum Genet*. 2015;96:1001-7.
- 9) Wang R, Yoshida Y, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki 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;168:854-64. (*corresponding author)
2. 学会発表
- 1) Saida S, Nakamura M, Toki T, Arai Y, Terui K, Yoshida Y, Ogawa S, Nakahata T, Heike T, Watanabe K, Watanabe A, Ito E. DNA methylation state correlates with progression of myeloid leukemia in Down syndrome. 第 57 回アメリカ血液学会 (2015 年 12 月 8-11 日, 米国・オーランド).
- 2) Muramatsu H, Watanabe T, Hasegawa D, Park M, Iwamoto S, Taga T, Ito E, Toki T, Terui K, Yanagisawa R, Koh K, Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K. Prospective study of 168 infants with transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, TAM-10 study. 第 57 回アメリカ血液学会 (2015 年 12 月 8-11 日, 米国・オーランド).
- 3) 伊藤悦朗. TAM の最新情報 (教育講演). 第 60 回日本新生児生育医学会 (2015 年 11 月 23-25 日, 盛岡).

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

遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データ・遺伝子解析

研究分担者 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）

研究要旨：遺伝性鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については、東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は、赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素（*ALAS2*）の変異により発症する X 連鎖性鉄芽球性貧血（*XLISA*）であるが、既知の遺伝子に変異が認められない症例も複数存在し、その発症機序は十分に解明されていない。今回、新たに 1 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出し、登録・解析を行った。また、昨年度に登録された症例の原因遺伝子を見出した。

A. 研究目的

鉄芽球性貧血（sideroblastic anemia）は、骨髄に環状鉄芽球が出現することを特徴とする難治性貧血であり、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の 2 つに大きく分類される。先天性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する稀な疾患であるため、その頻度、病態については不明である。本研究では、本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態、遺伝子異常を明らかにし、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立させることを目的とする。

B. 研究方法

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「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」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析研究について所属施設の倫理委員会の承認を得る。主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で、遺伝子解析を行う。

C. 研究結果

本年度に登録された新規症例は 2015 年生まれの女兒、家族歴なし。胎児水腫にて出生し、高度の貧血（Hb 3.3g/dL）を含む汎血球減少を認めた。骨髄検査を行ったところ、赤芽球中の環状赤芽球比率 30%を認めたため、Pearson 疑いとして本調査研究に登録となった。登録時点では脾臓症状・神経筋症状は明らかでない。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、Pearson 症候群で高頻度に報告のあるミトコンドリア DNA 欠損を認めたため（GeneBank Accession No. NC_012920 の Position: 8483-13459 に渡る計 4977bp の欠損）、Pearson 症候群に伴う鉄芽球性貧血を考えた。現在、他症状出現の有無も含めて経過観察中である。

また、昨年度に登録された遺伝性鉄芽球性貧血症疑いの 2012 年生まれの女兒については、解析の結果、*SLC25A38* 遺伝子の Homozygous 変異（479_

480insT, S160fs) が同定された。本変異は既報と同一箇所の変異であるため (Wong et al. J Clin Pathol 2015)、これが原因遺伝子であると考えた。

また、今年度は先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおける遺伝性鉄芽球性貧血の診療ガイドライン・診断基準の改訂、及び重症度分類の策定を行った。

D. 考察

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計 19 例登録され、うち 79%は *ALAS2* の異常を認め、一方、欧米で多い *SLC25A38* 遺伝子変異など既知の遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は認められなかった (Ohba et al. *Ann Hematol* 2013)。しかし、今回の解析を通じて、アジア地域にも *SLC25A38* 変異例が存在することが示された。しかしながら、欧米との頻度の差異については症例数が少なく結論が得られていない。本年度に登録された症例は生後間もなく汎血球減少を認め、Pearson 症候群の診断に至った。遺伝性鉄芽球性貧血は、その原因遺伝子の機能の多様性から、*XLSA* 以外は幼少児期より貧血以外に神経・筋・内分泌器など他の臓器に異常を認める場合が多く、また貧血自体も重症であることが多いため、実際に遺伝性鉄芽球性貧血であったものの、診断がついていない症例が多く存在する可能性を検証する必要がある。そのためには、小児科医との連携が重要であると考えられた。

E. 結論

今回、新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出した。さらに、先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおける遺伝性鉄芽球性貧血の項の改訂・策定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohguchi H, Hideshima T, Bhasin MK, Gorgun GT, Santo L, Cea M, Samur MK, Mimura N, Suzuki R, Tai YT, Carrasco RD, Raje N, Richardson PG, Munshi NC, Harigae H, Sanda T, Sakai J, Anderson KC. The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma

cell survival. *Nat Commun*. 2016;7:10258.

- 2) Nakamura K, Kawakami T, Yamamoto N, Tomizawa M, Fujiwara T, Ishii T, Harigae H, Ogasawara K. Activation of the NLRP3 inflammasome by cellular labile iron. *Exp Hematol*. (in press)
- 3) Saito Y, Fujiwara T, Ohashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. High-throughput siRNA screening to reveal GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. *PLoS ONE*. 2015;10:e0137079.
- 4) Fujiwara T, Harigae H. Biology of heme in mammalian erythroid cells and related disorders. *BioMed Res Int*. 2015;2015:278536.
- 5) Ichikawa S, Ichikawa S, Ishikawa I, Takahashi T, Fujiwara T, Harigae H. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with a t(X;17)(p11.4;q21) and BCOR-RARA fusion gene. *Cancer Genet*. 2015;208:162-163.
- 6) Fujiwara T, Harigae H. Update on the biology of heme synthesis in erythroid cells. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56:119-127.
- 7) 藤原亨, 張替秀郎. 化学・増刊 45「5-アミノレブリン酸の科学と医学応用」; 赤血球造血細胞への影響 (東京化学同人, 2015 年, p144-148).
- 8) 藤原亨, 張替秀郎. 現代化学・増刊 45「5-アミノレブリン酸の科学と医学応用」; 鉄芽球性貧血症の治療と予防 (東京化学同人, 2015 年, p149-155).
- 9) 藤原亨, 張替秀郎. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針【第 3 版】; 鉄欠乏貧血の診断 (響文社, 2015 年, p22-26).
- 10) 藤原亨, 張替秀郎. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針【第 3 版】; 無効造血による貧血と鉄過剰症 (響文社, 2015 年, p72-73).

2. 学会発表

- 1) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M,

- Harigae H. GATA-2 regulates dendritic cell differentiation. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 2) Kato H, Itoh-Nakadai A, Ebina-Shibuya R, Kobayashi M, Matsumoto M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H., Igarashi K. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Control Common Myeloid Progenitor Cell Differentiation Under Infectious Stimuli. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 3) Kanehira M, Fujiwara T, Nakajima S, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Impaired Lysophosphatidic Acid Receptor 3 Signaling in Mesenchymal Stromal Cells Promotes Multiple Myeloma Progression through Cellular Senescence and Transdifferentiation into Tumor-Associated Fibroblasts. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 4) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Tamura H, Tanaka T, Harigae H. Photodynamic diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma with 5-aminolevulinic acid. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 5) Sakurai K, Fujiwara T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of anagrelide on human megakaryocyte differentiation. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 6) Fujiwara T, Harigae H. Role of GATA-2 in the pathogenesis of bone marrow failure. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 7) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. cDNA expression library screening reveals GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 8) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. HIGH-THROUGHPUT siRNA SCREENING REVEALS GATA-2 UPSTREAM TRANSCRIPTIONAL MECHANISMS IN HEMATOPOIETIC CELLS. 第 20 回欧州血液学会 (2015 年 6 月, ウィーン).
- 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