

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）

研究要旨： 主要な先天性骨髄不全症には、先天性赤芽球癆（DBA）、Fanconi貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、congenital dyserythropoietic anemia（CDA）、Shwachman Diamond syndrome（SDS）、先天性角化不全症（DKC）、先天性好中球減少症（SCN）、先天性血小板減少症（CTP）の8疾患がある。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当した。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い、精度の高い疾患データベースの構築を推進した。

DBAは、24例が新規登録され、9例（37.5%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに221例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、128例（57.9%）に原因となるRP遺伝子変異を見出した。我々は今までにDBA患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）、還元型グルタチオン（GSH）の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今回、新たに遺伝子変異が確定したDBA 14症例でADA活性とGSH濃度の測定を行い、その有用性を再確認した。また、DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、がん抑制遺伝子*TP53*の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」の2症例を発見した。SAは、3例の新規症例が登録され、うち2例において原因遺伝子である*ALAS2*の変異が同定された。さらに、ゲノム編集技術を用いて遺伝子変異を培養細胞に導入することにより、疾患特有の表現型を*in vitro*で確認しうることを明らかにした。FAは、新規症例の遺伝子解析を進め、日本人FA117例のうち、113例（97%）の責任遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定することができた。これらを臨床病態と比較検討することにより、我が国のファンconi貧血の責任遺伝子や変異バリエーションの特徴を明らかにし、さらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型による病態修飾を解明した。SDSは、計47例の患者が同定され、年間発症数は2.7例であった。男女比は2.2：1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。膵外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。6%の患者では白血病に進展した。既知の責任遺伝子に変異を認めないDKC症例に関して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った結果、*TEPI*遺伝子変異と*ACD*遺伝子変異が新規の責任遺伝子変異の候補として発見された。*ACD*遺伝子変異は*TINF2*との結合領域に認められたため *ACD*と*TINF2*の結合阻害によって Shelterin複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD*遺伝子変異は*ACD*と*TINF2*の結合阻害を起こさず、Shelterin複合体が不安定化することはなかった。発見された*ACD*遺伝子変異はDKCの責任遺伝子変異ではないと考えられた。

平成30年度は、本研究班で得られたデータをもとに、診断基準および診断・治療ガイドラインの小改訂を行った。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部教授
真部 淳：聖路加国際大学聖路加国際病院医長
小島勢二：名古屋大学大学院医学系研究科名誉教授
菅野 仁：東京女子医科大学教授
高田 穰：京都大学放射線生物研究センター教授
大賀正一：九州大学大学院医学研究院教授
小原 明：東邦大学医学部教授
照井君典：弘前大学大学院医学研究科准教授
古山和道：岩手医科大学医学部教授
多賀 崇：滋賀医科大学医学部准教授
小林正夫：広島大学大学院医歯薬保健学研究院教授
渡邊健一郎：静岡県立こども病院科長
金兼弘和：東京医科歯科大学寄附講座教授
山口博樹：日本医科大学医学部准教授

【研究協力者氏名】

國島伸治：岐阜医療科学大学教授
土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教
矢部みはる：東海大学医学部非常勤医師
長谷川大輔：聖路加国際大学聖路加国際病院副医長
槍澤大樹：東京女子医科大学助教
小倉浩美：東京女子医科大学非常勤講師
石村匡崇：九州大学病院助教
白石 暁：九州大学病院助教
江田克秀：九州大学病院特任助教
園田素史：九州大学大学院医学研究院博士課程

A . 研究目的

主要な先天性骨髄不全症には、先天性赤芽球癆 (DBA)、Fanconi貧血 (FA)、遺伝性鉄芽球性貧血 (SA)、congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、Shwachman Diamond syndrome (SDS)、先天性角化不全症 (DKC)、先天性好中球減少症 (SCN)、先天性血小板減少症 (CTP) の8疾患がある。平成26年度から、発症数が少なく共通点の多いこれらの8疾患の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合した厚労省難治性疾患政策研究班「先天性骨髄不全班」(伊藤班)が発足し、研究を推進してきた。本研究申

請では、先天性骨髄不全班の先行研究を発展させ、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の確立を目指す。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。共通の基盤で遺伝子診断を含めた中央診断を行い、正確な診断に基づいた疫学調査を行い、遺伝子診断の結果や治療経過も含む、精度の高い疾患データベースを作成する。

B . 研究方法

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い先天性造血不全症の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進する。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点 (DBA (伊藤)、SA (張替)、FA (矢部・高田)、CDA (小島・真部)、DKC (小島、山口)、SDS (渡邊)、SCN (小林)、CTP (國島))は、疫学調査、臨床データおよび検体の収集、遺伝子診断のための既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当する。研究代表者 (伊藤) が、DBAの研究を担当するとともに研究全体を統括する。平成28年度は、遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全のデータベースの作成を進め、診療ガイドラインの小改訂を行った。平成29年度は、我が国における正確な患者数の把握と治療法と予後に関する疫学研究を推進し、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの確立を目指す。また、重症度分類の改訂を行う。平成30年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全の実態把握を行い、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と診療ガイドラインの改訂を行う。得られた最新の成果は、難病情報センターのホームページや書籍などを通じて国民に広く公表する。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

平成30年度

1) 疫学調査

本年度は、先天性造血不全の8疾患について成人例も含めた疫学調査を行い、詳細な疫学情報を収集

する(小原、大賀、張替、矢部、多賀、真部、小島、渡邊、小林、國島)。

2) 中央診断

先天性造血不全症の疑い例が発生すると日本小児血液・がん学会の登録システムを用いて疾患登録が行われる。先天性骨髄不全症が強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な診断(3)、4)を行う。

3) 先天性骨髄不全症の鑑別診断:先天性溶血性貧血の解析

1972年から2017年の46年間で赤血球酵素活性測定により診断したPK異常症を集計し、臨床像を解析した。遺伝子検査を実施した症例および家系内保因者について赤血球PK活性と遺伝子型(ホモ接合および複合ヘテロ接合、ヘテロ接合)を比較検討した(菅野、大賀)。

4) 遺伝子診断

遺伝子診断のため、既知の原因遺伝子の解析を直接シーケンス法あるいはターゲット・NGSシーケンス法で、各疾患の解析拠点において行う。FA症例については、高レベルのモザイク症例も多く、特にリンパ球にリバージョン・モザイクを起こし、遺伝子変異が末梢血では同定不可能な症例もあるため、変異が同定されない場合は骨髄細胞や皮膚・骨髄線維芽細胞を用いて解析も行う(矢部・高田)。また、通常の直接シーケンス法では、既知の原因遺伝子の欠失を検出できないため、DBA研究班が開発したGenomic Copy Number Assay法とSNPアレイあるいはMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification(MLPA)を用いて片アレル欠失の有無を解析する(各研究拠点)。

5) 疾患登録データベースの構築

得られた症例の臨床情報や遺伝子解析の結果も含めたデータを登録し、詳細な疾患データベースを構築する。海外との共同研究を視野に入れ、中国、韓国、インドの血液専門医とアジアにおける先天性骨髄不全のWEB登録システムの構築を計画してい

る。(小島、張替、矢部、真部、小原、小林、國島、大賀、伊藤)。

6) 診療ガイドラインの確立

収集された情報を基に、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、より多くのエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類、診断・治療ガイドラインの改正を行う。なお、治療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコールを含む実用的なものを策定する(伊藤、張替、大賀、真部、矢部、渡邊、小林、國島、小島)。

(倫理面への配慮)

日本小児血液・がん学会として行う疾患登録事業は、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行い、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従い、患者および家族に事前に十分な説明を行い、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。既知の責任遺伝子に関しては、すべての当該遺伝子解析施設の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) 疫学調査

2006年から2017年診断登録症例数を表に示す(表1)。

- a. 疾患登録症例:2017年診断症例は日本小児血液・がん学会会員236施設の63%に相当する145施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血580例を除くIdiopathic AAからCong. Thrombocytopeniaまでの14の造血障害疾患患者数は12年間で総計1,192例である。造血障害の診断は日本小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。

- b. 特発性再生不良性貧血が最多病型である。年間40ないし50症例が新規に診断されており、臨床上鑑別が必要になる Refractory Cytopenia in Childhood, RCC を合わせると60例ないし70例となる。
- c. Diamond Blackfan 貧血：DBA 症例は12年間で97例、これとは別に特発性赤芽球癆63例が登録された。2疾患の確定診断については精査する必要がある。Fanconi 貧血は12年間で47例、小児期に診断されていない未診断例が残存し成人年齢で白血病など発症する症例の把握にまでは至っていない。
- d. 12年間で10例未満の稀少疾患は、Cong. Dys-erythropoietic anemia 3例、先天性鉄芽球性貧血8例、Dyskeratosis congenita 8例であった。

2) 中央診断

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、あるいは先天性骨髄不全症が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。以後はその番号でやりとりを行った(匿名化)。中央診断およびそれに伴う検査については患者保護者の同意を取得した後に行った。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を2施設(名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科)で、骨髄病理標本を1施設(名古屋第一赤十字病院病理部)で行った。

我々は今までにDBA患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)、還元型グルタチオン(GSH)の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今年度は、新たに遺伝子変異が確定したDBA 14症例でADA活性とGSH濃度の測定を行い、その有用性を再確認した。

3) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例24名の遺伝子診断を行い、9例(*RPS19* 4例、*RPL11* 2例、*RPL5* 3例)で既知の原因遺伝子を同定した。これまでに221例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因とな

るRP遺伝子変異を見出した症例数は、128例(57.9%)となった。

既知の原因遺伝子が同定できなかった19症例のDNAをその両親の検体(22検体)と共にオミックス解析拠点(宮野班)に送付し、エクソームシーケンスを施行し、解析を進めた。

DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、がん抑制遺伝子*TP53*の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」の2症例を発見した。ゼブラフィッシュやヒトiPS細胞のモデルを用いて、機能解析を行い、*P53*の活性化変異が貧血の原因であることを証明した(AJHG 2018)。

b. FA

現在までに104家系117例の日本人FA患者の原因遺伝子の解析を進め、最終的に113例の原因遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定した。その結果、*FANCA*が58%、*FANCG*が25%とこの両方で全体の80%を占め、3番目は*FANCB*であった。*FANCA*の68例からは130の変異アリルが検出され、c.2546delC等の高頻度バリエーションはあるものの、多彩であった。*FANCG*では29例で57の変異アリルが検出されたが、その86%を2つの高頻度変異バリエーションが占めた。以上は、日本人FA患者の遺伝子診断を効率的に勧めるために有用な情報である。

原因遺伝子と表現型との関連では、FA-G患者はFA-A患者に比べて骨髄不全の発症時期が早いことが判明し、これがさらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型によって修飾される。また、先天性の形成異常との関連では、重症のFACTERL-H異常が、詳細な臨床情報のある108例中10例に認められ、特にFA-B、FA-Iの患者で重症であった。

c. SA

研究期間内に3例の新規症例が登録された。

一例目の新規症例は3歳男児、小球性貧血(Hb 7.0g/dL、MCV 58.8 fL)および骨髄における環状鉄芽球の出現あり、末梢血液細胞を用いた遺伝子解析の結果精査の結果、*ALAS2* 遺伝子のHemizygous 変異(p.R170H)が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており(Ohba et al. Ann Hematol. 2013)これが原因遺

伝子であると考えた。現在、ビタミン B6 補充の有効性を確認中である。

二例目は1歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髓環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち *ALAS2* 及び *SLC25A38* の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含め全エクソン解析を行い、原因遺伝子の同定を進めている。

三例目は49歳の女性、家族歴なし。大球性貧血 (Hb 6.3 g/dL、MCV 112.3 fL) と骨髓環状鉄芽球を認める。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Heterozygous 変異 (p.L515F) を認めた。

d. CDA

CDAと診断され同意を得た症例について遺伝子診断を行った。22例中6例に遺伝子変異を確認し、5例では型の責任遺伝子 *CDAN1* の変異 (2例が (P1129L)、1例が (P185fs)、ex12 (N598S)、1例が P293R、1例が R725W、P672L) を認めた。1例ではvariant型の責任遺伝子 *KLF1* の変異 (E325K) を認めた。型と診断された症例では骨髓において型に特徴的とされる核間架橋が確認された。既知の責任遺伝子変異が認められなかった症例について、次世代シーケンスによるターゲットシーケンスを行った。

エクソーム・シーケンスによる新規責任遺伝子の探索では、12例中4例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。2例が *SPTA1* の変異 (R28H)、(Y2280C)、(W2172X) であり、1例が *G6PD* の変異 (V424L) であり、1例が *ANK1* の変異 (R935X) であった。

e. DKC

既知の責任遺伝子に変異を認めない DKC 症例に関して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った結果、*TEPI* 遺伝子変異と *ACD* 遺伝子変異が新規の責任遺伝子変異の候補として発見された。*ACD* 遺伝子変異は *TINF2* との結合領域に認められたため *ACD* と *TINF2* の結合阻害によって Shelterin 複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD* 遺伝子変異

は *ACD* と *TINF2* の結合阻害を起こさず、Shelterin 複合体が不安定化することはなかった。発見された *ACD* 遺伝子変異は *DKC* の責任遺伝子変異ではないと考えられた。

f. SDS

計47例の患者が同定され、発症数は2.7例/年であった。男女比は2.2:1であった。最も多い変異は 183-184TA>CT/258+2T>C 変異が73%を占め、次に 258+2T>C/258+2T>C 変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。水外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は、貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。3例(6%)の患者では白血病に進展した。うち2例は18歳以上で白血病を発症していた。

D. 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また、同学会形態中央診断事業は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして高い精度で新規症例が診断されている。12年間の診断症例数は1,186例であった。最多疾患の特発性再生不良性貧血は年間40-50症例であり、新規治療法や診断方法開発を目指した臨床試験が実施できる症例数規模である。一方、12年間で10例未満の稀少疾患では、各症例の詳細な臨床情報と遺伝情報の検討を重ねて、新規診断アルゴリズムの開発、病態解明の研究が企画されるべきであろう。

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。しかし、まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、全体像が明らかではない。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」により、“*TP53* の遺伝子産物 p53 の活性化が DBA などの骨髄不全症を引き起こす” という従来の仮説を直接的に証明した。先天性骨髄不全症の新規治療法やがんの予防法の開発に結びつく可能性がある。

遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子の同定はしばしば困難であるが、FA の 117 例中 113 例 (97%) で原因遺伝子を同定できたことは、我が国の FA 患者の疫学、病態解明の点で、特筆に値する。欧米の Rockefeller University Fanconi Anemia Mutation Database では *FANCA* 57%、*FANCC* 15%、*FANCG* 11% と *FANCC* の頻度の差が浮き彫りになり、その他にも VACTERL-H の頻度の差、アルデヒド代謝酵素遺伝子型の違いによる臨床病態の違いなども明らかとなり、貴重なデータと考えられた。

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 29 例登録され、うち 69% と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。*ALAS2* 変異に伴う遺伝性鉄芽球性症例は、男児発症、小球性貧血、鉄過剰症を特徴とするが、調査研究の結果、女性の大球性鉄芽球性貧血の一部では *ALAS2* の Heterozygous 変異が病因となりうることを示唆された (Fujiwara et al. Ann Hematol. 2017)。骨髄異形成症候群に伴う鉄芽球性貧血でも大球性鉄芽球性貧血を呈するため、女性において大球性鉄芽球性貧血を認め、さらに造血細胞の異形成に乏しい場合は本症を念頭に置くことも重要である。本研究結果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうるかもしれない。

次世代シーケンスによる解析で、臨床的に CDA と診断された症例から、溶血性貧血の原因遺伝子の変異を複数例に認めた。また、DKC と診断された症例に SDS であることが判明した症例が認められた。この事実は、他の遺伝性血液疾患と CDA・DKC の鑑別診断は困難であることを示唆し、これらの疾患における遺伝子診断の重要性が再確認された。

責任遺伝子が同定されていない DKC 症例に対して次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンスによって *ACD* 遺伝子変異 p.F461L が発見さ

れた。*ACD* 遺伝子変異は *TINF2* との結合領域に認められたため *ACD* と *TINF2* の結合阻害によって Shelterin 複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD* 遺伝子変異は *ACD* と *TINF2* の結合阻害を起こさず、Shelterin 複合体が不安定化することはなかった。

発見された *ACD* 遺伝子変異は DKC の責任遺伝子変異ではないと考えられた。しかし、*ACD* の機能は Shelterin 複合体だけではない。今回発見された遺伝子変異によって Shelterin 複合体が不安定化とは別の機序でテロメア長を短縮化させて DKC の病態に関与をしている可能性は否定できなかった。

現在、*ACD* 遺伝子変異と同様に発見されたテロメラーゼ複合体を形成する *TEP1* 遺伝子変異の機能解析を行っている。

E . 結論

正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行い、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。遺伝性骨髄不全の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断、遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

我が国最多の日本人 FA 患者の遺伝子解析を行い、ほとんど全ての症例の責任遺伝子を明らかにすることで、臨床病態の解明や効率的な診断方法の提案に結びつけることができ、ガイドライン作成上も極めて有用であった。

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、診断基準および診断・治療ガイドラインの小改訂を行った。診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医が先天性骨髄不全症を認知することによって、さらに多くの患者が同定され、早期治療介入によって予後の改善につながる可能性が示唆される。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J,

- Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica** 2019. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
- 2) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation. **Mol Cell Biol.** 2019 (in press).
 - 3) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. 日本人ファンconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見. **臨床血液** (in press)
 - 4) Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. **Leukemia** 2019. (in press)
 - 5) 西村聡, 平林真介, 山本俊亮, 相賀咲央莉, 西谷美佐, 細谷要介, 森慎一郎, 長谷川大輔, 真部淳. Diamond-Blackfan貧血に対する強度減弱前処置を用いた骨髄移植. **小児血液・がん学会雑誌** 2019. (in press)
 - 6) 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳. TP53変異と造血器腫瘍. **臨床血液** 2019. (in press)
 - 7) Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
 - 8) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
 - 9) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. **Brain Dev.** 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
 - 10) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]

- 11) Kanegane H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases. **Immunol Med**. 2019 Jan;11:1-8. doi: 10.1080/25785826.2018.1556025. [Epub ahead of print]
- 12) Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, Onodera K, Furukawa E, Sano S, Saito K, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Harigae H. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. **Ann Hematol**. 2019 (in press).
- 13) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochemistry Tokyo**. 2019. (in press)
- 14) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi, K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Nobukazu F, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan". **Chest** 2019. (in press)
- 15) Okamoto Y, Abe M, Itaya A, Tomida J, Ishiai M, Takaori-Kondo A, Taoka M, Isobe T, and Takata M. FANCD2 protects genome stability by recruiting RNA processing enzymes to resolve R-loops during mild replication stress. **FEBS J**. 2019. (in press)
- 16) Tachiwada T, Oda K, Tahara M, Sennari K, Nemoto K, Noguchi S, Kawanami T, Kido T, Yamaguchi H, Yatera K. Fatal Acute Exacerbation of Familial Interstitial Pneumonia Complicated with Dyskeratosis Congenita after Influenza Virus B Infection. **Inter Med**. 2019. (in press)
- 17) Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol**. 2019;109(4):477-482. doi: 10.1007/s12185-019-02599-w.
- 18) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E. Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int**. 2019;61(3):315-317. doi: 10.1111/ped.13774.
- 19) Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol**. 2019;98(2):271-280. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0.
- 20) Yagi H, Kageyama K, Kinoshita N, Niioka K, Yamagata S, Ito E, Daimon M. Relaxin-3 regulates corticotropin-releasing factor gene expression in cultured rat hypothalamic 4B cells. **Neurosci Lett**. 2019;692:137-142. doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.009.
- 21) Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult

- Patients with Severe Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019;25:e55-e59.
- 22) Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. **Free Radic Biol Med.** 2019;133:179-185.
- 23) Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. **EBioMedicine** 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.
- 24) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026039.
- 25) Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Del Mar Mañu-Pereira M, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing The Diagnostic Gaps in Pyruvate Kinase (PK) Deficiency: Consensus Recommendations on the Diagnosis of PK Deficiency. **Am J Hematol.** 2019;94:149-161. doi: 10.1002/ajh.25325. PMID:30358897.
- 26) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics** 2019;20(5):353-365. doi: 10.2217/pgs-2018-0100. PMID: 30734632.
- 27) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019;73:25-37.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001. PMID: 30876823.
- 28) 小倉浩美, 菅野仁.【特集 新生児黄疸を再び考える】各論 先天性溶血性疾患. **周産期医学** 2019;49(2):211-216.
- 29) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, Kurahashi H, Kojima S, Takahashi Y, Kato T. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. **Int J Cardiol.** 2019 Jan 1;274:290-295. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.032.
- 30) Kudo K, Ueno H, Sato T, Kubo K, Kanazaki R, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yoshida K, Shiozawa Y, Toki T, Ogawa S, Ito E. Two siblings with familial neuroblastoma with distinct clinical phenotypes harboring an ALK germline mutation. **Genes Chromosomes Cancer** 2018;57(12):665-669. doi: 10.1002/gcc.22676.
- 31) Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanazaki R, Uechi T, Nakajima Y, Sato Y, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Kataoka K, Shiraishi Y,

- Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Kamio T, Sakaguchi H, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kanno H, Miyano S, Kojima S, Ishiguro A, Sugita K, Kenmochi N, Takahashi S, Eto K, Ogawa S, Ito E. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome. **Am J Hum Genet.** 2018;103(3): 440-447. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.07.020.
- 32) Uemura S, Mori T, Nagano C, Takafuji S, Nishimura N, Toki T, Terui K, Ito E, Iijima K. Effective response to azacitidine in a child with a second relapse of myeloid leukemia associated with Down syndrome after bone marrow transplantation. **Pediatr Blood Cancer.** 2018:e27414. doi: 10.1002/pbc.27414.
- 33) Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M. Diploidy analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms. **Leukemia** 2018;32(12):2710-2714. doi: 10.1038/s41375-018-0190-1.
- 34) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del (20q) myelodysplasia. **Int J Hematol.** 2018;108(2):228-231. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4.
- 35) Kuwahara K, Kudo K, Yashima-Abo A, Katayama K, Kojima K, Tone K, Ito E, Nakazawa A, Iwafuchi H, Kurose A. Classic Hodgkin lymphoma with osseous involvement mimicking Langerhans cell histiocytosis in a child. **Hum Pathol.** 2018;77:147-151. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.016.
- 36) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage choice to cause anemia. **Nat Immunol.** 2018;19:1059-1070.
- 37) Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H. Five-aminolevulinic acid: New Approach for Congenital Sideroblastic Anemia. **Pediatr Int.** 2018;60:496-497.
- 38) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Sendo N, Sendo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguti T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. Successful treatment with vitamin B6 for X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation. **Rinsho Ketsueki** 2018;59:401-406.
- 39) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. **Haematologica** 2018;103:e188-e191.
- 40) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **Tohoku J Exp Med.** 2018;244:41-52.
- 41) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y,

- Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant.** 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
- 42) Yabe H, Serafini M, Boelens JJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidoses: The Effects and Limitations. **Mucopolysaccharidoses update** 2018:513-534. Nova Science. New York.
- 43) Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
- 44) Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
- 45) Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? **Br J Haematol.** 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
- 46) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. **Int J Hematol.** 2018 Sep;108(3):306-311. doi: 10.1007/s12185-018-2482-7. PMID: 29936674.
- 47) Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S. MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. **J Med Genet.** 2018 Dec 20. pii: jmedgenet-2018-105487. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487. [Epub ahead of print]
- 48) Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. **J Lipid Res.** 2018

- Dec;59(12):2413-2420. doi: 10.1194/jlr.P087536.
- 49) Kamatani N, Furihata K, Taniguchi A, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Kanno H. In vitro enhancement of ATP in human erythrocytes from a healthy subject and two patients with thalassemia and hemoglobinopathy. **Gout and Nucleic Acid Metabolism** 2018;42(1):59-64. doi: 10.6032/gnam.42.59.
- 50) 井島廣子, 古賀正史, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭. HbA1Cが偽低値を示したエノラーゼ、異常症合併2型糖尿病の1例. **Diabetes Journal** 2018;46(1):30-34.
- 51) van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. **Haematologica** 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857. PMID: 29242305.
- 52) 槍澤大樹, 小林良輔, 磯合綾子, 小野寺博和, 松野義弘, 加藤道夫, 菅野仁. 自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性. **日本輸血細胞治療学会誌** 2018;64(5):631-640. doi: 10.3925/jjtc.64.631.
- 53) 小倉浩美, 菅野仁. 赤血球酵素とその異常. 特集 赤血球造血のメカニズムとその異常 最近の進歩. **血液フロンティア** 2018;28(9):1333-1341.
- 54) Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M and Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol.** 2018;98(2):271-280.
- 55) Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D. Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2018 Aug 14;115(33):8412-8417. doi: 10.1073/pnas.1803110115. Epub 2018 Jul 30.
- 56) Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS. Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2. **Mol Cell.** 2018;71(1):25-41.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.05.018. PMID: 29937342.
- 57) Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.** 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058. PMID: 29394375.
- 58) 高田穰. ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3の同定とその機能解. **医学のあゆみ** 2018;266(6/7):545-546.
- 59) 稲野将二郎, 高田穰. ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3/FANCD3の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構. **生化学** 2018;90(3):371-380.
- 60) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic

- lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2018;65(7):e27017.
- 61) 大賀正一, 石村匡崇, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2018;27(2):41-47.
- 62) Minakawa S, Matsuzaki Y, Terui K, Kayaba H, Sawamura D. Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette-Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency. **J Dermatol**. 2018;45: e293-5. doi: 10.1111/1346-8138.14468.
- 63) 照井君典. 貧血. 小児疾患の診断治療基準. **小児内科増刊号** 2018;50:70-1.
- 64) Kaneko K, Kubota Y, Nomura K, Hayashimoto H, Chida T, Yoshino N, Wayama M, Ogasawara K, Nakamura Y, Tooyama I, and Furuyama K. Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing. **Exp Hematol**. 2018;65:57-68.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2018.06.002. PMID: 29908199.
- 65) Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S, Watanabe T, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Tanaka S, Adachi S. Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study. **Int J Hematol**. 2018;107:286-595.
- 66) Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Shiraishi Y, Ohki K, Okubo J, Park MJ, Sotomatsu M, Arakawa H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Adachi S, Taga T, Horibe K, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. RUNX1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia are associated with distinct genetic features and an inferior prognosis. **Blood** 2018;131:2266-2270.
- 67) Imamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, Adachi S, Manabe A, Ishida Y; Leukemia/Lymphoma Committee; Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan. **Int J Hematol**. 2018;108:91-97.
- 68) Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S. Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12). **Jpn J Clin Oncol**. 2018;48:587-593.
- 69) Matsuo H, Yoshida K, Fukumura K, Nakatani K, Noguchi Y, Takasaki S, Noura M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Okada A, Nannya Y, Takeda J, Ueno H, Shiba N, Yamato G, Handa H, Ono Y, Hiramatsu N, Ishikawa T, Usuki K, Ishiyama K, Miyawaki S, Itonaga H, Miyazaki Y, Kawamura M, Yamaguchi H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Kamikubo Y, Ogawa S, Adachi S. Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia. **Blood Adv**. 2018;2:2879-2989.
- 70) Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome. **Frontier in Immunology** 2018;9:568.

- 71) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. **Cell** 2018;172:952-965.
- 72) Yabushita T, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Karakawa S, Kobayashi M, Ishikawa T. Adult-onset primary cyclic autoimmune neutropenia: a case report. **Transfusion** 2018;58:884-890.
- 73) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovidia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;141:704-717.
- 74) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;142:1932-1946.
- 75) Mallick R, Jolles S, Kanegane H, Agbor-Tarh D, Rojavin M. Treatment Satisfaction with Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency: a Pooled Analysis of Six Hizentra® Studies. **J Clin Immunol.** 2018 Nov;38(8):886-897.
- 76) Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated

- with primary immunodeficiency disease. *Int J Hematol.* 2018 May;107(5):610-614.
- 77) Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T. Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2018 Apr; 38(3):300-306.
2. 学会発表
- 1) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Kawai T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis elucidated expression and methylation profiles of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **The 23th Congress of European Hematology Association** (2018年7月14-17日, スウェーデン・ストックホルム).
- 2) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Terui K, Sato A, Ito E, and Takita J. Comprehensive Genomic Analysis Identified Acute Lymphoblastic Leukemia in Down Syndrome Was Highly Heterogeneous with the High Prevalence of Ph-like Signature. **American Society of Hematology 60th Annual Meeting** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 3) Labuhn M, Perkins K, Papaemmanuil E, Matzk S, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino J, Weiss MJ, Ito E, Ogawa S, Yaspo ML, Campbell PJ, Heckl D, Klusmann JH, Vyas P. Modelling the progression of a preleukemic stage to overt leukemia in children with Down syndrome. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 4) Watanabe K, Kanegane H, Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ito M, Kojima S, Ito E. Clinical and genetic characteristics of patients with Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 5) 伊藤悦朗. ダウン症に伴う急性巨核芽球性白血病の多段階発症の分子機構. **第60回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018年11月14-16日, 京都).
- 6) 渡辺亮, 才田聡, 中村正裕, 土岐力, 金崎里香, 照井君典, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗. ダウン症児に発症する巨核芽球性白血病におけるエピゲノム異常. **第80回日本血液学会学術集会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 7) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Tanaka T, Harigae H. Effect of ALA on in a model of X-linked sideroblastic anemia. **The 6th International ALA and Porphyrin Symposium** (2018年10月27日, 静岡).
- 8) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. The effect of TET2 disruption in human erythroid cells. **The 9th Japanese Society of Hematology International Symposium** (2018年7月27-28日, 京都).
- 9) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of in vitro model of X-linked sideroblastic anemia. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 10) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to

- identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **第 80 回日本血液学会**(2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 11) Onishi Y, Fujiwara M, Sano S, Nakagawa R, Kawajiri A, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Fujiwara T, Harigae H. Cyclosporine A treatment for T-cell large granular lymphocytic leukemia: a single-center experience. **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
 - 12) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts. **The 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 13) Yabe H, Imai E, Sugimoto A, Otsubo K, Morimoto T, Mochizuki H, Koike T, Kato S and Yabe M. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (2018 年 3 月 18-21 日, ポルトガル・リスボン).
 - 14) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, Tsukada N, Iino M, Shinagawa A, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S, Yabe H. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation**(2018 年 3 月 18-21 日, ポルトガル・リスボン).
 - 15) 濱麻人, 長谷川大輔, 真部淳, 野沢和江, 成田敦, 奥野友介, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二. 遺伝性骨髄不全症における骨髄形態学的特徴. **第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018 年 11 月 14-16 日, 京都).
 - 16) 川島希, 伊藤雅文, 濱麻人, 奥野友介, 村松秀城, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 村上典寛, 小島大英, 市川大輔, 鈴木喬悟, 北澤宏展, 西川英里, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニ貧血患者における骨髄の組織病理像と p53 発現. **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
 - 17) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraiishi Y, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Takahashi Y. シーケンスによる先天性骨髄不全症の診断. **第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018 年 11 月 14-16 日, 京都).
 - 18) Muramatsu H, Kojima D, Okuno Y, Kataoka S, Nakajima Y, Ito T, Tsuge I, Sakai Y, Kato T, Kojima S, and Takahashi Y. Combination of TREC Measurement and Next-Generation Sequencing in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: A Pilot Program in Japan. **The 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 19) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Lee JW, and Kojima S on behalf of Aplastic Anemia Working Party of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Randomized Trial of Two Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia. **The 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 20) 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における血液製剤使用状況の実態に関する解析. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会**

- (2018年5月24-26日,宇都宮).
- 21) 千野峰子,小野慎吾,松田和樹,久保田友晶,守谷友美,及川美幸,木下明美,岡田真一,青木正弘,中林恭子,岡本好雄,今野マユミ,槍澤大樹,小林博人,菅野仁. 胸水・腹水濾過濃縮静注法における遊離ヘモグロビン検査の重要性. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 22) 高源ゆみ, 稲田紹子, 木下明美, 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の臨床研究支援. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 23) 菅野仁.(依頼講演:セミナー) 血液製剤使用実態調査で明らかになった血漿分画製剤の使用状況について. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 24) 菅野仁,岡本好雄.(ワークショップ) アンケート調査からみた日本のガンマグロブリン製剤使用実態. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 25) 菅野仁,岡本好雄.(ワークショップ) アンケート調査から見た輸血後感染症検査の実施状況. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 26) 菅野仁.(教育講演) 血液製剤使用実態調査から分かること. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 27) 平形絢子,佐藤実紅,春日夏那子,橋本真理,田中健佑,水野隆久,河野美幸,須永康夫,田代雅彦,小倉浩美,菅野仁. 新生児に重症黄疸と溶血性貧血を来した一例. **日本小児科学会群馬地方会**(2018年6月10日,高崎市).
 - 28) Iwasaki T, Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Okamoto Y, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Kanno H. Pyruvate kinase deficiency in Japan: A Summary of clinical feature, laboratory data and enzymatic diagnosis. **23rd Congress of European Hematology Association (EHA 23)**(2018年6月14-17日,スウェーデン・ストックホルム).
 - 29) 菅野仁. 先天性溶血性貧血の秒型診断と治療～最近のトピックス. **第4回北陸小児血液研究会**(2018年6月30日,金沢).
 - 30) 菅野仁.(特別講演) 先天性溶血性貧血の疫学と病型診断. **第17回日本新生児黄疸管理研究会**(2018年10月6日,つくば).
 - 31) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球における ATP 増強. **日本人類遺伝学会第63回大会**(2018年10月10-13日,横浜).
 - 32) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球 (DHSt) と診断し得た一例. **日本人類遺伝学会第63回大会**(2018年10月10-13日,横浜).
 - 33) 小倉浩美, 青木貴子, 槍澤大樹, 岡本好雄, 川上高弘, 山本俊至, 大賀正一, 伊藤悦朗, 菅野仁. 乳児期の一過性溶血性貧血を呈する infantile pyknocytosis の臨床像と検査所見. Clinical and laboratory characteristics of neonatal cases suspected with infantile pyknocytosis. **第80回日本血液学会**(2018年10月12-14日,大阪).
 - 34) 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 岡本好雄, 川上高弘, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の有用性. Usefulness of comprehensive genetic testing for the diagnosis of congenital hemolytic anemia. **第80回日本血液学会**(2018年10月12-14日,大阪).
 - 35) 岡本好雄, 槍澤大樹, 中林恭子, 千野峰子, 守屋友美, 松田和樹, 小林博人, 菅野仁. 冷蔵保存腹水による CART の安全性と有効性. **第39回日本アフェレシス学会学術大会**(2018年10月25-27日,岡山).
 - 36) 小林博人, 阿部結貴, 槍澤大樹, 菅野仁. 腹水由来 δ 型 T 細胞を用いた癌免疫細胞療法の開発. **第39回日本アフェレシス学会学術大会**(2018年10月25-27日,岡山).
 - 37) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサ

- ラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによる ATP 増強. **第 52 回日本痛風・核酸代謝学会** (2019 年 2 月 14-15 日, 東京).
- 38) Kanno H. Current Practice of Cell Therapy and Management of the Cellular Products at the Tokyo Women's Medical University Hospital Dept. **Transfusion Medicine and Cell Processing, Faculty of Medicine, Tokyo Women's Medical University (TWMU) The 33rd Transfusion Medicine Conference.** (2019 年 1 月 25 日, 葉山).
- 39) Takata M. Analysis of DNA damage repair by homologous recombination and the Fanconi anemia pathway. **International Particle Medicine Research Symposium IPMRS-2018-Takasaki** (2018 年 10 月 30 日, 高崎).
- 40) Takata M. Chromosome stress due to endogenous DNA damage and Fanconi anemia. Symposium "Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults (招待講演)". **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 41) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kim Y, Takata M. The ubiquitination pathway that recruits the Fanconi anemia nuclease scaffold SLX4/FANCP. **International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology. Symposium "Molecular Mechanisms to preserve Genomic Integrity."** (2018 年 9 月 17-19 日, 韓国・ソウル).
- 42) 高田穰. 家族性のがんの話. **京都大学研究連携基盤丸の内セミナー** (2018 年 9 月 7 日, 京都).
- 43) Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair (招待講演). **2018 IBS CONFERENCE IBS-KSMCB Conference on Genomic Integrity & Cell Cycle** (2018 年 6 月 17-19 日, 韓国・慶州).
- 44) 勝木陽子, 安倍昌子, Attilum HV, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Kim Y, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク切断酵素 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **第 41 回日本分子生物学会年会** (2018 年 11 月 28-30 日, 横浜).
- 45) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本放射線影響学会第 61 回大会** (2018 年 11 月 7-9 日, 長崎).
- 46) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本遺伝学会第 90 回大会** (2018 年 9 月 19-22 日, 奈良).
- 47) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki M, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Yonghwan Kim, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation" (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018 年 11 月 10-12 日, 京都).
- 48) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M. Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation" (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018 年 11 月 10-12 日, 京都).
- 49) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y,

- Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **2018 Gordon Research Conference Genomic Instability** (2018年7月22-27日, 香港).
- 50) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference**(2018年2月11-15日, メキシコ・カンクン).
- 51) 園田素史, 石村匡崇, 長谷川一太, 幸伏寛和, 矢田裕太郎, 江口克秀, 白石暁, 野口雄史, 島貴史, 岡田純一郎, 楠田剛, 金城唯宗, 漢伸彦, 高畑靖, 大賀正一. 新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 α サラセミア症例に対する根治治療としての造血細胞移植. **第9回日本血液学会九州地方会**(2019年3月16日, 福岡).
- 52) 金子桐子, 久保田美子, 野村和美, 林本遥, 千田大誠, 吉野直人, 和山真里奈, 小笠原勝利, 中村幸雄, 遠山育夫, 古山和道. ALAS2変異による鉄芽球性貧血のモデル細胞構築. **第682回岩手医学会例会**(平成30年4月27日, 盛岡).
- 53) 金子桐子, 林本遥, 千田大誠, 久保田美子, 野村和美, 小笠原勝利, 和山真里奈, 吉野直人, 中村幸夫, 遠山育夫, 博多修子, 古山和道. 遺伝性鉄芽球性貧血モデル細胞の樹立. **日本生化学会東北支部第84回例会シンポジウム**(平成30年5月19日, 盛岡).
- 54) 久保田美子, 草壁香帆里, 久慈強, 金子桐子, 野村和美, 博多修子, 古山和道. ヘム合成経路の律速酵素 ALAS1 の分解経路の抑制によるゲノム不安定性の誘導. **日本生化学会東北支部第84回例会シンポジウム**(平成30年5月19日, 盛岡).
- 55) Nishimura S, Mizoguchi Y, Asano T, Miki M, Furue a, Kawaguchi H, Okada S, Mochizuki S, Doi T, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation using an immunosuppressive conditioning in patients with severe congenital neutropenia. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018年10月24-27日, ポルトガル, リスボン).
- 56) Asano T, Nishimura S, Kobayashi Y, Tsumura M, Ishikawa N, Ohnishi H, Takeda H, Sancho-Shimizu V, Moriya K, Puel A, Picard C, Irani SR, J.L. Casanova JL, S. Okada S, Kobayashi M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with IRAK4 deficiency. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018年10月24-27日, ポルトガル, リスボン).
- 57) Okamoto K, Shigemizu D, Okano T, Yeh TW, Takashima T, Yamashita M, Ono S, Mitsui N, Takagi M, Mori M, Kanegane H, Tsunoda T, Imai K, Morio T. Whole exome sequence analysis using the known and candidate genes for primary immunodeficiency diseases. **The 2nd APSID Scientific Congress** (2018年5月7日, 中国・重慶).
- 58) 渡邊健一郎, 金兼弘和, 濱端隆行, 上月景弘, 梅田雄嗣, 浜麻人, 奥野友介, 村松英城, 高橋義行, 上野浩生, 吉田健一, 長谷川大輔, 真部淳, 小野明, 伊藤雅文, 小川誠司, 小島勢二, 伊藤悦朗. 本邦におけるSwachman-Diamond症候群の臨床像. **第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会**(2019年2月2-3日, 東京).
- 59) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **第80回日本血液学会学術集会**(2018年10月12-14日, 大阪).
- 60) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T,

Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. EA nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **9th Internatinoal Congress of Shwachman-Diamond Syndrome** (2018年4月8-11日, 米国・ヒューストン) .

表 1 .

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2015 - 2017
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239	165 / 236	145 / 230	
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%	63%	Subtotal
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	54	46	32	132
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15	6	29
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	ND	·	·	0
PNH	ND	·	·	·	·	·	·	0	3	0	ND	·	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4	3	3	10
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6	3	21
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	7	6	7	20
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1	1	4
Cong. Dyserythropoietic anemia	ND	·	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Sideroblastic anemia	ND	·	2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	2
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1	2	4
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	4	0	1	5
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	14	16	12	42
Cong. Spherocytosis	ND	·	·	·	54	49	26	48	50	64	48	53	165
Cong. Elliptocytosis	ND	·	·	·	2	1	1	2	1	0	1	3	4
G6PD deficiency	ND	·	·	·	5	5	3	3	6	9	6	2	17
PK deficiency	ND	·	·	·	0	0	0	0	0	3	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	ND	·	·	·	2	0	0	0	0	2	0	1	3
Sickel cell disease	ND	·	·	·	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Unstable hemoglobinopathy	ND	·	·	·	1	0	0	0	2	4	1	0	5
Thalasemia	ND	·	·	·	18	16	11	8	10	14	16	25	55
other hemoglobinopathy	ND	·	·	·	0	0	0	1	0	1	1	3	5
Refract.CytopeniaChild.,RCC	ND	·	·	·	·	·	·	·	20	21	15	ND	36

ND; no data

