

研究要旨：同種造血幹細胞移植（HSCT）は一部のムコ多糖症に対して有効であるものの、拒絶、GVHD、感染症など重篤な合併症が発症しうるということが知られている。移植成績の向上には安全かつ有効な前処置の確立と様々な合併症のモニタリング、治療法の開発が必要である。2007年以降、新規薬剤の承認によりガイドライン治療が可能となり、36例の先天代謝異常に対して移植が行われ、生存率は血縁あるいは非血縁骨髄移植では95%、非血縁臍帯血移植では100%であった。移植後の酵素活性の上昇は良好で、尿中ウロン酸も正常域に低下し、HSCTの安全性と有効性が証明された。

#### A．研究目的

一部のライソゾーム病に対する治療として同種造血幹細胞移植（HSCT）が施行され、酵素補充療法と異なり中枢神経系や骨格への臨床的な有効性が明らかになってきた。しかし、先天代謝異常に対するHSCTでは拒絶・生着不全の頻度が高く、その他急性あるいは慢性GVHD、ウイルス感染症など致命的になりうる合併症が知られている。2007年、欧米では先天代謝異常に対する移植ガイドラインが提唱され、2015年にはヨーロッパよりガイドラインに準じた移植成績の向上が報告されている。本研究では、前処置毒性の軽減についてのアプローチ、世界標準の移植前処置を用いたHSCTの成績を解析し、安全性の向上と、酵素活性の上昇や尿乳異常代謝産物の低下による生化学的効果の安全性を検証した。

#### B．研究方法

1．白血病を対象にした移植研究では、静注用ブスルファン（Bu）とシクロフォスファミド（CY）の投与順序を逆にすることで、前処置関連毒性の軽減が可能であることが報告されており、16例の先天代謝異常を対象に、移植前処置として静注用 Bu を添付文書通りの体重別投与量で1日4回4日間、CY 50mg/kg/日を4日間、サイモグロブリン（ATG）1.25mg/kg/日を4日間で行い、12例はBu/CY/ATGの順に、4例においてはCY/Bu/ATGの順とした。

2．同種造血幹細胞移植を受け、6ヶ月以上生存しているムコ多糖症Ⅰ型およびⅡ型を対象に末梢血7mlと尿50mlを採取し、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性の測定および尿中ウロン酸定

量を行った。測定は株式会社エス・アール・エルに外注した。

3．東海大学医学部附属病院において2007年以降にHSCTを施行した先天代謝異常の36例（41回）を対象とした。年齢の中央値は5歳（0.8～21歳）、HLA一致同胞骨髄移植（BMT）が7回、同末梢血幹細胞移植が1回、非血縁BMTが18回、非血縁臍帯血移植（CBT）が15回であった。前処置はMPSではBu/CY、ALDでは放射線胸腹部照射（TAI）/フルダラピン（Flu）/メルファラン（Mel）を中心にBMTではATGを加え、CBTではMPSに対してもTAI/Flu/Melを用いた。

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、移植および成果の公表についての説明、同意は文書をもって保護者より得た。

#### C．研究結果

1．Buの前処置関連毒性として重要な肝臓洞静脈障害症候群（肝SOS）は乳児例の2例で合併したが、それぞれデフィブロタイドあるいはリコンビナントトロンボモジュリンで改善した。骨髄のshort-tandem repeat（STR）法によるドナー比率は+4週で100%が8例、95～99%が5例、90～94%が1例、85～89%が2例で、+8週で新たに4例が100%となった。末梢血では、11例中3例でT細胞分画において12～27%が本人由来の混合キメラを呈し、顆粒球分画で本人由来が20%以上の混合キメラを呈したのは3例であった。晩期拒絶から死亡に至ったのはI-cell病の1例のみで、CY/Bu/ATGレジメン施行例であった。

2. 対象は16例で、ムコ多糖症I型が3例、II型が13例、男性が14例、女性が2例で、全例でドナー細胞の生着を確認した。移植前の酵素活性はムコ多糖症I型の1例で4.04 nmol/mg Pr/hr、ムコ多糖症II型の1例で1.4 nmol/mg Pr/4hrで、他の10例は測定感度以下であったが、移植後の15例で $82.6 \pm 33.0$  (平均 $\pm$ 標準偏差) nmol/mg Pr/hr or 4hrと著明に上昇していた。一方、尿中ウロン酸は移植前の $302.6 \pm 130.4$  mg/g Crより $23.2 \pm 13.3$  mg/g Crと著しく低下した。

3. CBTの1例が生着不全、UBMT、UCBTの1例ずつが一旦生着後にHPSで晩期生着不全となり、UBMTの1例が生着後に抗HLA抗体で晩期拒絶された。UCBTの1例は生着後に重症の免疫性血球減少症のために再移植した。死亡は5例で、BMTではI-cell病の1例が晩期拒絶後原病の進行で死亡し、退院後に他院フォローとなったALDの1例、MPS-IIの3例が呼吸障害、原因不明の突然死やEBV-LPDで死亡した。自施設フォロー例での死亡はI-cell病の1例のみで、全生存率は自施設例に限るとBMT95%、CBT100%であったが、他施設フォロー例を合わせるとBMT91%、CBT74%に低下した。

#### D. 考察

乳児においては肝SOSのリスクがあるが、いずれも適切な治療により救命されており、添付文書通りの投与量のBuとCY、ATGを組み合わせた前処置は安全性、有効性ともほぼ満足できる成績が得られた。しかし、投与順を入れ替えたCY/Bu/ATGレジメンではやや混合キメラの比率が高く、1例で晩期拒絶に至ったことから、ライソゾーム病に対するHSCTでは適さない可能性が示唆された。

造血幹細胞移植後の-L-イズロニダーゼあるいはイズロネート-2-スルファターゼ活性は全例で著明に上昇しており、ドナー細胞の生着を得て欠損酵素の産生が行われていることが確認された。これは抗酵素抗体の産生も生じていないためであり、酵素補充療法においては特に重症例で抗酵素抗体産生の頻度が高いことと比べ、造血幹細胞移植の優位性を示している。

わが国では2006年に静注用Bu、2008年にATGが承認され、ようやく世界標準の移植前処置が可能となった。重症ウイルス感染対策としてサイトメガロウイルス (CMV) EBウイルス (EBV)、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) のリアルタイムPCRを導入し、正確なキメリズム解析が可能なSTR法を導入した。これらの導入により、東海大学では早期の移植関連死亡をゼロにすることができたが、遠方からの移植例が地元の病院でのフォローアップ中に死亡する例が存在し、今後はより密接な医療連携が必要と考えられた。

#### E. 結論

先天代謝異常に対するHSCTは、ガイドラインに沿った移植前処置の導入や、合併症のモニタリング、様々な支持療法の導入によって、安全性は飛躍的に向上し、同時に生化学的にも優れた効果が確認された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? Br J Haematol. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
2. 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 and development* 2019 (in press)
3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramastu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat.* 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]
  4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
  5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol.* 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438
  6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance.* 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185
  7. 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; 104(10): 1962-1973.
  8. 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.
  9. 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.
10. 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]
  11. 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.2019.01.008.
  12. 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]
  13. 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]
  14. 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]
  15. 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*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00282-018-1000-0.

- 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
16. 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]
  17. 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.
  18. 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]
  19. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.
  20. Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
  21. Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Jan 10. doi:

- 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
22. Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Feb;7(2):173-179. doi: 10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
  23. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997
  24. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug 24. pii: S1083-8791(17)30655-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
  25. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, D ng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Monta o AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
  26. Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. *J Clin Immunol.* 2017 Jul;37(5):434-444. doi: 10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
  27. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. *Blood.* 2017 Mar 22. pii: blood-2016-11-745638. doi: 10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]

## 著書

2. 日本医師会 2019 190-191 (共著)
3. Mucopolysaccharidoses update. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidoses: The Effects and Limitations (Chapter 24) *Tomatsu S, Orii T ed* Nova Science New York 2018.
4. 難病研究 up-to-date 造血幹細胞移植 メディカルドゥ 2017 123-129 (共著)

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5<sup>th</sup> international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.
2. H Yabe, E Imai, A Sugimoto, K Otsubo, T Morimoto, H Mochizuki, T Koike, S Kato and M Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.
3. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai, Y Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato, Y Tsutsumi, K Miyazaki, N Tsukada, M Iino, A Shinagawa, Y Atsuta, Y Kodaera, S Okamoto, H Yabe. Efficacy and Safety of

1. 指定難病ペディア 2019 ファンconi貧血 Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. March 2018, Lisbon, Portugal.

### 国内学会

1. 矢部普正、小池隆志、大坪慶輔、今井枝理、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019 年 10 月 秋田

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し