

201024267A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

家族性血小板異常症に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成23（2011）年5月

## 目次

### I. 総括研究報告書

家族性血小板異常症に関する調査研究 黒川 峰夫 1

資料1 調査用紙 7

### II. 分担研究報告書

1. 家族性血小板異常症に関する調査研究 鈴木 憲史 17

2. 家族性血小板異常症に関する調査研究 臼杵 憲祐 19

3. 家族性血小板異常症に関する調査研究 高橋 強志 25

4. 本邦初の家族性血小板機能異常症における RUNX1 遺伝子変異の機能解析  
小松 則夫 27

5. RUNX1 点変異を有する家族性血小板異常症 FPD からの白血病化機序の解明  
原田 浩徳 30

6. 家族性血小板異常症に関する調査研究 齋藤 明子 34

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# 1. 総括研究報告書

家族性血小板異常症に関する調査研究

研究代表者 黒川 峰夫 東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨

家族性血小板異常症(familial platelet disorder, FPD)は血小板減少と出血傾向を伴い、高率に白血病に移行する難治性遺伝性疾患であり、白血病関連遺伝子 RUNX1(AML1)の変異が病因と考えられている。当疾患については国際的にも有病率・長期予後などの実態は明らかにされてこなかったため、当調査研究においてはじめて全国 489 施設を対象にこの疾患についてのアンケート調査を実施し、血小板減少家系 34 家系の存在を明らかにした。すでに、詳細な臨床経過や家族歴、遺伝子検査目的の検体採取に向けた二次調査が進行中である。当調査研究は臨床像や疫学・病態にわたって FPD の全容を明らかにし、的確な診断法と治療指針を確立しようとする国際的にも初めての試みである。

研究分担者

鈴木憲史・日本赤十字社医療センター血液内科部長  
小松則夫・順天堂大学医学部血液内科教授  
白杵憲祐・NTT 東日本関東病院血液内科部長  
原田浩徳・広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム疾患治療研究部門講師  
高橋強志・三井記念病院血液内科部長  
齋藤明子・独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

性遺伝形式をとり、高率に急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)などを発症する稀な疾患である。血小板減少による出血傾向の程度には個人差が大きく、白血病を発症して初めて診断が確定することが多い。多くの場合この白血病は通常の化学療法では治癒が望めないと考えられ、造血幹細胞移植が必要となる可能性があるが、その効果は未確定であり、標準治療は定まっていない。この疾患の本態は長い間不明であったが、1999 年に白血病関連遺伝子 RUNX1 の変異が FPD の家系において発見されて以降、散発的に全世界で 20 家系程度

A. 研究目的

家族性血小板異常症(FPD)は常染色体優

の報告があり、その報告数は増え続けている。また、孤発性の AML や MDS の症例の中に RUNX1 の変異も報告されており、その一部に FPD からの発症が含まれている可能性もある。血小板減少のみを認める病期においても、AML や MDS のほか、特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病 (ITP)、May-Hegglin 異常や Bernard-Soulier 症候群などの血小板異常症と診断されている可能性もある。的確な診断法が確立していないため、FPD は日常診療において見逃されており、そのために適切な治療・経過観察が行われていない可能性が高い。また、疾患に対する認知が十分でないことから、骨髄造血細胞の形態や血小板機能、出血傾向の程度などの臨床的特徴が知られていない。そこで、本調査研究においては、家族性に血小板減少をきたす家系や血小板減少の既往をもつ AML の症例などを手掛かりに、遺伝子変異のスクリーニング、家系解析や血球数・血小板機能などのデータを集積し、その有病率や、診断基準につながる病態の把握を行う。また、研究期間内に一元的な症例登録システムを構築する。患者の臨床経過を前方視的に追跡し、白血病移行時期などこの疾患の自然史を明らかにするとともに、予後を含めた解析を行うことにより、造血幹細胞移植の適応の有無を明らかにするなど、治療方針の決定につながるデータとする。

## B. 研究方法

### 1. 解析症例の収集

本調査研究は本邦においての報告が極めて稀な疾患を対象としており、本研究の参加施設のみにおいて解析に十分な症例数の蓄積は見込めない。そこで、まず造血不全症候群の診療に携わる全国の主要な施設に対して広くアンケート調査を実施し、血小板減少や AML の家族歴をもつ家系の概数を予測する調査を行った。FPD が疑われる家系については、引き続いてその遺伝形式、末梢血血算データ、血小板機能異常の有無、感染症や奇形その他の遺伝性疾患の合併の有無など、疾患の病態の把握につながる基礎データを収集する。本研究においては正確な頻度が全く把握されていない希少疾患である FPD について全例に近い数を把握することを目標としており、全国レベルでの調査に基づく症例収集を行った。

### 2. FPD の原因遺伝子変異の解析

当研究においては主に RUNX1 の変異に伴う家族性血小板異常症を対象としている。罹患家系については RUNX1 の体細胞における変異を同定し、血小板減少の程度や白血病発症などの臨床経過と RUNX1 変異の機能欠失の程度と FPD の病勢の重症度を比較し、変異の種類と FPD の重症度の相関についても明らかにすることを目標としてい

る。このため、すでに RUNX1 変異が証明されている症例について、施設倫理委員会の承認と患者の同意のもと、白血病細胞と非血液細胞のゲノムを全ゲノムシーケンスによって比較することにより、病勢の進行と関わる遺伝子変化の同定を行う。

#### (倫理面への配慮)

世代間に伝わる遺伝子変異を解析する研究であるため、人権擁護上対象者に対する配慮が必要である。当研究ではヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに、事前に東京大学医学部倫理委員会の承認を得て施行した。

### C. 研究結果

#### 1. 解析症例の収集

当調査研究が採択された平成22年8月より調査を開始した。全国の主要な血液疾患診療施設 489 施設を対象に、罹患家系の抽出を目的とした予備調査を行った。ITP や MDS を含め血小板減少症を伴う症例のうち、血小板減少症の家族歴を認める症例を対象としてその有無を調査した。また、血小板減少とそれに伴う出血傾向の程度が軽度である症例については FPD と認識されずに通常の急性白血病と診断されている可能性がある。したがって、急性白血病の症例

のうち血小板減少症の家族歴を認める例も対象とした。それぞれについて、常染色体優性遺伝が疑われる家系・家族内に白血病や他の造血器腫瘍の集積を認める家系、RUNX1 変異がすでに明らかとなっている家系の有無を調査した。

この予備調査により、血小板減少症の家族歴を認める家系を 34 家系、このうち FPD と診断済みの家系を 3 家系抽出した。

予備調査：  
罹患家系(候補)の有無の調査  
全国の血液疾患診療施設(489 施設)宛

回答あり：約 400 施設

血小板減少家系：34 家系  
FPD と診断済み：3 家系

第二次調査：  
症例(候補)ごとの詳細調査  
担当医師宛  
説明・同意のもとに家族歴・経過・検査所見・治療についての情報を収集

遺伝子解析調査：  
担当医師宛  
説明・同意のもとに血液細胞・口腔粘膜細胞サンプルを採取  
RUNX1 遺伝子変異解析

さらに、本調査研究の目的である FPD の全容解明に向けて、これらの家系に対してその詳細な臨床所見を収集し、さらに同意を得て遺伝子変異同定のための検体を収集する目的で二次調査を行った。

その結果、家族性に血小板減少が認められた家系のうち、臨床情報が得られた家系が19家系であり、このうち追跡可能な家系が11家系であった。これらについては、現在順次同意を取得し、検体の収集を開始している。

これらの調査と並行して、遺伝子変異同定のため、ダイレクトシーケンス法によるRUNX1変異検出系を構築した。

#### D. 考察

FPDは遺伝子変異が発見され一つの疾患単位として認知されてから日が浅く、その多くが見逃され適切な治療・経過観察を受けていないと考えられる。全世界での報告がこれまでに約20家系程度であったが、今回の全国調査によって既に血小板減少を伴う家系が34家系抽出された。すなわち、FPDの頻度が正しく認識されず、それらが適切なフォローを受けることなく白血病発症まで見逃されているということを示唆するものであった。次のステップとして、適切な倫理的配慮のもとに罹患患者の同意を得て詳細な臨床経過を収集するとともに、遺伝子解析用検体を収集し、RUNX1変異の有無とその種類を明らかにする必要がある。また、他の血小板異常症に関連した遺伝子の変異も検索し、血小板減少家系に占めるRUNX1変異の頻度を明らかにする。さらに、血小板減少や白血病の発症年齢、家族内集

積の程度、血小板機能異常の有無とRUNX1変異の有無の関係を明らかにすることにより、効率的にFPDを疑い遺伝子検索をすべき家系を明らかにする診断指針を研究期間内に策定する。RUNX1変異については、その機能欠失の程度と臨床像との関係を収集したデータから明らかにし、変異が同定された場合にその種類および年齢その他の臨床像から、本疾患で致命的となるAMLへの進展リスクなどの予後を予測し、層別化に基づく適切な治療方法を選択する治療指針の制定を目指す。このことを通じて、一般に認知されていないFPDについての認知を図るとともに、本疾患に対する適切な診療が可能となるようガイドラインを作成する。

#### E. 結論

いまだに認知されておらずその実態が明らかでない家族性血小板異常症(FPD)についてその有病率を明らかにするため、全国489施設を対象とした疫学的な調査を開始した。候補となる血小板減少家系がすでに34家系存在していることが明らかになり、これまで知られていたよりも高頻度であることが明らかとなった。引き続き、これらについて遺伝子診断を含めた正確な診断を実施し、この疾患の基礎データを収集する必要があり、詳細な臨床情報と検体採取のための二次調査を開始した。これらの知見を集積することにより、正確な有病率

を明らかにするとともに、一元的な疾患登録・診断システムを構築することにより疾患の自然史や長期予後を明らかにし、白血病進行の時期の予測や造血幹細胞移植の適応の決定などの治療指針の制定につなげる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, and Kurokawa M. Evi-1 is a transcriptional target of MLL oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*, in press.
- Yoshimi A, Goyama S, Watanabe-Okochi N, Yoshiki Y, Nannya Y, Nitta E, Arai S, Sato T, Shimabe M, Nakagawa M, Imai Y, Kitamura T, and Kurokawa M. Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood*, 117: 3617-3628, 2011.
- Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, and Kurokawa M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *British Journal of Haematology*, *British Journal of Haematology*, 153: 669-672, 2011.
- Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, Nakagawa M,

Shinohara A, Ichikawa M, Nannya Y, and Kurokawa M. T cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *International Journal of Hematology*, 92: 194-197, 2010.

- Goyama S, Nitta E, Yoshino T, Kako S, Watanabe-Okochi N, Shimabe M, Imai Y, Takahashi K, and Kurokawa M. EVI-1 interacts with histone methyltransferases SUV39H1 and G9a for transcriptional repression and bone marrow immortalization. *Leukemia*, 24: 81-88, 2010.
- Kataoka K, Takahashi T, Iwata H, Seo S, Hangaishi A, Kumano K, and Kurokawa M. Fulminant cytomegalovirus myocarditis after allogeneic bone marrow transplantation: successful cytomegalovirus therapy and mechanical circulatory support for bridge to recovery. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16: 129-130, 2010.
- Kataoka K, Seo S, Ota S, Takahashi T, and Kurokawa M. Positron emission tomography in the diagnosis and therapeutic monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 45: 610-612, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

##### 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

資料 1 .

(宛先)

家族性血小板異常症に関する調査研究班  
研究代表者 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科  
黒川 峰夫

### 「家族性血小板異常症に関する調査研究」のご協力お願い

この度、私たちは平成22年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業により「**家族性血小板異常症に関する調査研究班**」を組織し、家族性血小板異常症に関する疫学調査を行うこととなりました。

**家族性血小板異常症 (familial platelet disorder, FPD)** は常染色体優性遺伝の血小板異常症です。持続的な血小板減少とそれに伴う出血傾向を主な症状とし、その程度はさまざまです。血小板機能異常を伴うこともあります。本疾患は高率に急性白血病に進展し、その多くは急性骨髄性白血病 (AML) であることから、FPD/AMLともよばれます。

本疾患の原因はRUNX1(AML1) 遺伝子の変異であり、これまでに全世界で約20家系が報告されています。しかし診断基準や発症頻度などについては未確定な点も多く、わが国でも散発的に罹患家系の報告があるものの、その実態は明らかになっていません。本疾患はその症状から特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や骨髄異形成症候群 (MDS) と診断される可能性もあります。血小板減少を示す血液疾患で、家族内に血小板減少症や急性白血病・骨髄異形成症候群を認める場合は、本疾患を疑うことが適切な診断や治療を行う上で重要と考えられます。

そこで、今回私たちは、血小板減少症や急性骨髄性白血病を多く診療されている日本血液学会認定研修施設にお願いし、本疾患の実態を明らかにすべく、家族性の血小板減少症 (急性白血病や骨髄異形成症候群を含む) を認める家系の実態把握を行いたいと考えています。今回はそのための予備的な調査です。

ご多用中誠に恐縮に存じますが、研究の趣旨をご理解の上、調査へのご協力を賜りたく存じます。同封の予備調査票にご記入の上、返信用封筒にてご返送いただければ幸いです。なお、家族性の血小板減少が認められる家系を経験されているご施設には、後日改めて症例調査票をお送り申し上げるとともに、ご協力いただける場合には、変異解析のための検体の送付をお願いいたたく存じます。何卒よろしくご協力申し上げます。

ご不明な点につきましては、下記研究班事務局へお問い合わせ下されば幸いです。

#### 研究班事務局：

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科  
(家族性血小板異常症に関する調査研究班)  
TEL : 03-5800-6527, FAX : 03-3815-8350  
担当 市川幹 motoshi-tky@umin.ac.jp

## 今回のアンケートでおたずねしたい内容

1. **2007年から2009年の3年間を対象とし、症例(家系)のピックアップをお願いいたします**
  - ・血小板減少症(急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)などを含む)について診療を行っている症例のうち、家系内に血小板減少症や急性骨髄性白血病が集積しているものの症例数をお教え下さい。
  
2. **その他、症例(家系)について FPD/AML に関連した合併症、遺伝形式の有無**
  - ・上記のうち、常染色体優性遺伝が疑われるもの、造血器腫瘍の合併があるものの例数をお教え下さい。
  - ・もし RUNX1(AML1)の変異を解析した症例がございましたら、その例数をお教えいただければ幸いです。
  
3. **発症頻度推測のため、あわせて AML の症例数をお知らせください**
  - ・発症頻度の推測のために、2009 年中に貴施設にて診断された急性骨髄性白血病(AML)の症例数(概数で結構です)を、可能でしたらお教え下さい。

家族性血小板減少症に関する調査研究 予備調査票

施設名

記入者名

1. 2007年1月1日から2009年12月31日までの期間に、貴施設にて診療された急性白血病・骨髄異形成症候群・特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病など血小板減少症を伴う症例のうち、血小板減少症の家族歴を認める症例がございましたら、お教え下さい。

血小板減少を認めた家系                      家系

2. 上記血小板減少をもつ家系のうち、以下に当てはまる家系がございましたらお答え下さい。

常染色体優性遺伝が疑われる	家系
家系内に白血病の発症がある	家系
家系内にその他の造血器腫瘍がある	家系
RUNX1 (AML1) の変異を認めた	家系

3. 本疾患の発症頻度を推測するための参考としておたずねします。2009年1月1日から2009年12月31日までの期間に、貴施設にて診断された急性骨髄性白血病の症例(患者の実数)は何例でしょうか。概数でも結構ですので、もしおわかりになればご記入ください。

急性骨髄性白血病      約      例

ご協力いただき、誠にありがとうございました。

郵送先    113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
          東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科  
          家族性血小板異常症に関する調査研究班 事務局 市川幹

(宛先)

家族性血小板異常症に関する調査研究班  
研究代表者 東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科  
黒川 峰夫

### 「家族性血小板異常症に関する調査研究」二次調査のお願い

平成22年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業による「家族性血小板異常症に関する調査研究」につき、予備調査にご協力下さり誠にありがとうございました。

家族性血小板異常症 (familial platelet disorder, FPD) は常染色体優性遺伝の血小板異常症であり、持続的な血小板減少を家族性に認めるほか、高率に急性白血病に進展します。本疾患の原因は RUNX1 (AML1) 遺伝子の変異であり、これまでに全世界で約 20 家系が報告されていますが、わが国での実態は明らかになっていません。今回は、先日の予備調査において家族性の血小板減少症(急性白血病や骨髄異形成症候群を含む)の家系をご経験とご回答頂いた施設の先生方へ二次調査をお願いいたしたく、症例調査票をお送り申し上げる次第です。

ご多用中誠に恐縮に存じますが、研究の趣旨をご理解の上、調査へのご協力を賜りたく存じます。以下についてご協力を頂ければ幸いです。

・患者さん向けの説明文書・同意文書を同封いたします。恐れ入りますが、担当医の先生よりご説明いただき、**書面による同意**を頂ければ幸いです。なお、同意書はカルテと併せて保管していただくようお願いいたします。

・症例は先生方の施設で番号化し匿名としていただき、それぞれ**同封の二次調査票にご記入の上、返信用封筒にてご返送下さい**。匿名化の対応表は、恐れ入りますが先生方の施設にて施錠し厳重に保管下さい。なお、家系図は同一家系では1枚で結構ですが、先生方の施設におかかりの家族の方で血小板減少を認め、同意を頂ける方は、個別に二次調査票にご記入いただければ幸いです。

・調査にご協力いただける患者さんについて、RUNX1(AML1)変異解析のための検体(1. 骨髄残検体もしくは末梢血 2. 頬粘膜ぬぐい検体)を採取できる可能性があるどうかにつきお答えいただければ幸いです。採取の可能性がある場合、改めて患者さん向けの同意文書をお送りいたします。

ご不明な点につきましては、下記研究班事務局へお問い合わせ下されば幸いです。

#### 研究班事務局:

東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科  
(家族性血小板異常症に関する調査研究班)  
TEL : 03-5800-6527, FAX : 03-3815-8350  
担当 市川幹 motoshi-tky@umin.ac.jp

## 家族性血小板異常症に関する調査研究 二次調査用紙

記入日	西暦 年 月 日
貴施設名	
連絡御担当者	
連絡先	Email: TEL: FAX:

貴施設におかかりの患者ごとに、以下の各項目にご記入ください。

症状のあるご家族も貴施設におかかりの場合、患者として新たに調査用紙をお使い下さい。

調査票 ID	(患者ごとに1から順に番号をつけて下さい)
貴施設初診	西暦 年 月

### 診断時の情報

初診時年齢	歳	性別	1. 男 2. 女
初診時診断名	1. 家族性血小板異常症 (FPD) 2. 急性骨髄性白血病 (AML) 3. 骨髄異形成症候群 (MDS) 4. 特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP) 5. その他 ( )		
発症から受診までの期間	年	か月	
出血症状の有無	1. あり 2. なし		
初診時の血小板数	( ) × 10 <sup>4</sup> / μL		
血小板機能測定の有無	1. あり 2. なし 「あり」の場合、 種類:  結果:		





経過についての情報

現在の状態	1. 入院中 2. 外来通院中 3. 外来通院終了 4. 転院（転院先: _____） 5. 死亡
検体採取の可能性	1. あり 2. なし 「あり」の場合、採取可能なものに○をつけて下さい。 a. 末梢血(2×7ml) b. 骨髄残検体 c. 頬粘膜拭い検体
血小板数の推移	1. 輸血依存あり 2. 輸血依存なし a. 最新の血小板数 _____ 年 月 ( _____ ) × 10 <sup>4</sup> / μL b. 期間中最低値（化学療法後の骨髄抑制を除く） _____ 年 月 ( _____ ) × 10 <sup>4</sup> / μL c. 期間中最高値（輸血直後を除く） _____ 年 月 ( _____ ) × 10 <sup>4</sup> / μL
造血器悪性腫瘍への移行	1. あり（時期:初診から _____ 年 _____ か月） 2. なし 「あり」の場合は悪性腫瘍の病名をお答え下さい。 a. AML（分類: _____ : FAB / WHO2001 / WHO2008） b. MDS（分類: _____ : FAB / WHO2001 / WHO2008） c. 上記以外の造血器悪性腫瘍（種類: _____）
治療歴	1. 経過観察 2. 化学療法（内容: _____） 3. 造血幹細胞移植（内容: _____）

## 家系についての情報

家系図（発端者を→でお示し下さい。家系内の複数の患者さんについて調査下さる場合、家系ごとに1枚で結構です。）

血小板異常症が疑われる家族の方には番号をつけ、以下にご記載下さい（貴施設で診察中の場合は、新たに患者用調査用紙をお使い下さい）。

番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL
番号:	出血症状 1. あり 2. なし	血小板数(わかれば)( ) × 10 <sup>4</sup> / μL

家族性血小板異常症に関する調査研究

研究分担者 鈴木憲史 日本赤十字社医療センター 血液内科 部長

研究要旨

家族性血小板異常症(FPD)の新家系を探し出し、原因遺伝子(RUNX1)変異の有無を検討し、急性白血病への移行を早期発見することと、予防法の検討。当院での血小板減少症170症例の詳細な家族調査で3家系に白血病の家族内発生を見出した。本年度は遺伝子検査などの詳細を検討する。

A. 研究目的

家族性血小板異常症の家系を調査する。

1家系は親子2代にわたって難治性血小板減少症があり、従兄弟が急性骨髄性白血病のRUNX1(AML1)関連を疑わせる家族の調査。また、新たな家族性血小板異常症の発見に努め、いわゆる特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の中に潜む遺伝子異常を検討する。

B. 研究方法

当院での血小板減少症170症例の詳細な家族調査で3家系に3家系家族性血小板減少症を見出した。

(倫理面への配慮)

必要に応じて遺伝相談も実施。

C. 研究結果

①家系：55歳女性で7年来3-7万の血小板減少があり、ありでステロイド抵抗性。骨髄巨核球増加なし。母親も血小板減少ありで、従兄弟が白血病で死亡。

②家系：44歳の女性で9年来の血小板減少あり。骨髄の血小板は6-7万で骨髄での巨核骨髄の巨核球減少あり。叔母が白血病で死亡。

③家系：34歳女性で妊娠時に血小板が7-10万と少なめで4年間経過観察中。母と祖母も血小板が少ない。

## II. 分担研究報告書