

201128260A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成24（2012）年5月

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 黒川 峰夫

平成24（2012）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	3
資料1 調査用紙		13
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	31
2. 家族性血小板異常症に関する調査研究	臼杵 憲祐	33
3. 家族性血小板異常症に関する調査研究	高橋 強志	41
4. Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病を発症した先天性血小板減少症 —RUNX1 遺伝子変異の解析—	小松 則夫	43
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	45
6. 家族性血小板異常症に関する調査研究	齋藤 明子	48
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		53
IV. 研究成果の刊行物・別刷		61

# 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

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、血小板減少家系約 50 家系の存在を明らかにした。また、37 家系につき詳細な経過や家族歴などの臨床情報を入手し、また 25 家系の遺伝子検査により、5 家系に RUNX1 遺伝子変異を認めた。さらに、このうちの 2 家系について、白血病発症前後の検体の whole exome sequence を行うことで、FPD における白血病への進展に際しての責任遺伝子異常の同定を試みている。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

臼杵憲祐・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

A. 研究目的

家族性血小板異常症 (FPD) は常染色体優性遺伝形式をとり、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。そこで、本調査研究においては、難治性で重大な結果をもたらすにもかかわらずその実態が殆ど把握されていない希少疾患であるFPDについて、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、あるいは世界的にも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。罹患者系については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、

RUNX1 変異と下流の遺伝子の変化を指標とした変異の機能解析を行う。

(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。

### 3. FPD における造血器腫瘍発症の責任遺伝子同定に向けた解析

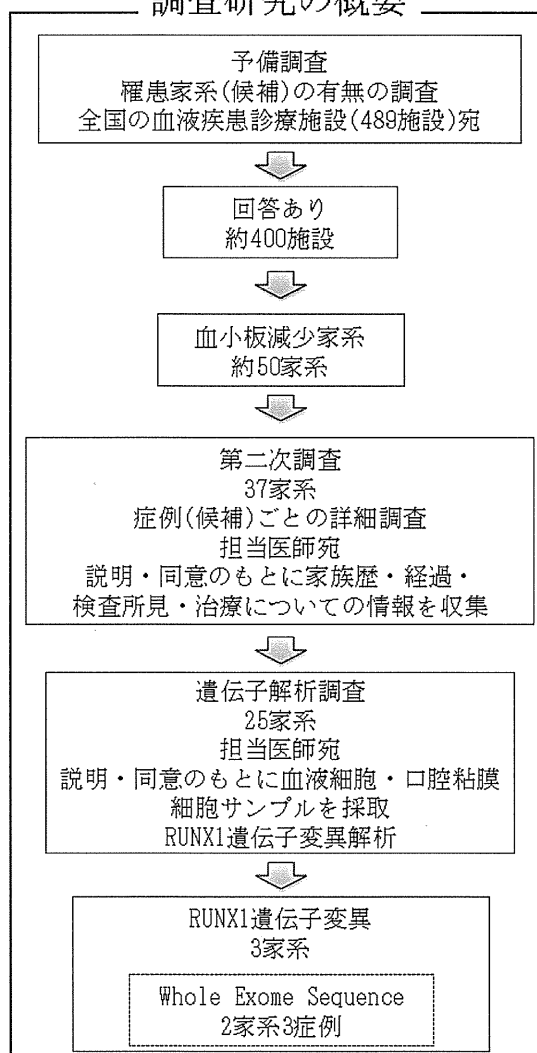
FPD 患者においては、血小板減少をきたすのみならず、様々な年齢で AML や MDS を中心とする造血器腫瘍の合併がみられることから、RUNX1 変異以外のさらなる遺伝子異常が付加されることによりこれらの腫瘍の発症が誘導されるものと考えられる。当調査により、造血器腫瘍発症前後の臨床検体が2家系3症例から入手できたことから、これらの検体を用いて全エクソシークエンス(whole exome sequence)を行い、造血器腫瘍発症の責任遺伝子の同定を試みた。

## 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

## 調査研究の概要

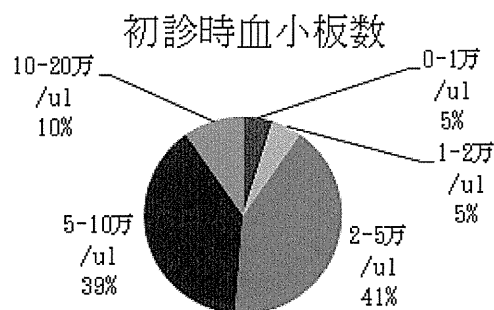
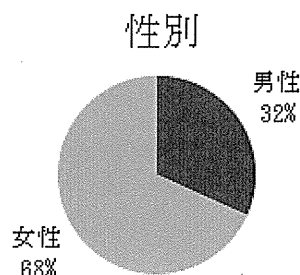
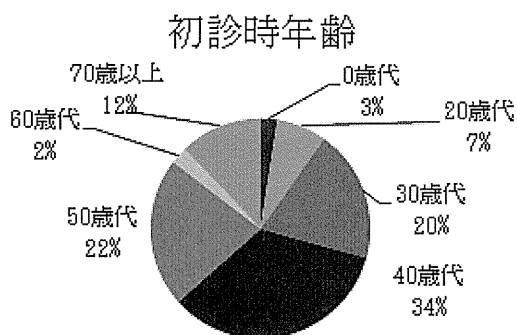


患診療施設 489 施設を対象に、罹患家系の抽出を目的とした予備調査を行った。FPD については疾患に対する認知が十分でなく、骨髄造血細胞の形態や血小板機能、出血傾向の程度などの臨床的特徴が知られていない。したがって、この疾患の罹患症例は特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP)、MDS、もしくはその他の血小板異常症と診断されている可能性がある。そのため、ITPやMDSを含め血小板減少症を伴う症例のうち、血小板減少症の家族歴を認める症例を対象としてその有

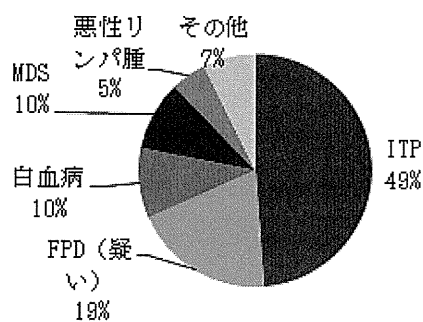
無を調査した。また、血小板減少とそれに伴う出血傾向の程度が軽度である症例については FPD と認識されずに通常の急性白血病をはじめとする造血器腫瘍と診断されている可能性がある。したがって、造血器腫瘍症例のうち血小板減少症の家族歴を認める例も調査対象とした。それぞれについて、常染色体優性遺伝が疑われる家系・家族内に白血病や他の造血器腫瘍の集積を認める家系、RUNX1 変異がすでに明らかとなっている家系の有無を調査した。

この調査により、血小板減少症の家族歴を認める家系を 48 家系抽出した。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、二次調査用紙を用いた調査を行った。

その結果、37 家系 41 症例について詳細な臨床情報が入手された。これらの症例・家系で血小板減少と判定された年齢の中央値は 36 歳 (0-72 歳) で、女性が約 70% であった。また、初診時の血小板数の中央値は  $5.4 \times 10^4 / \text{ul}$  ( $0.1-18.7 \times 10^4 / \text{ul}$ ) であり、出血症状は 11 例にみられた。初診時の診断は、ITP が最も多く 19 例 (50%)、続いて造血器腫瘍 10 例 (MDS 3 例、AML 3 例、急性リンパ性白血病 (ALL) 2 例、悪性リンパ腫 2 例、ヘアリー細胞白血病 1 例)、FPD と診断された症例あるいは FPD が疑われた症例 6 例、その他 (再生不良性貧血 1 例、May-Hegglin 異常 1 例、原因不明 2



### 初診時診断



例) であった。また、家族歴では血小板減少のみの診断・検査結果を有する家系が



18 家系あり、その他の家系では何らかの血液疾患を指摘されていた(AML 5 家系、ALL 3 家系、MDS 2 家系、悪性リンパ腫 1 家系、多発性骨髄腫 1 家系、詳細不明な造血器腫瘍 3 家系、ITP 3 家系)。後述する FPD 3 家系においては、AML 3 例(MDS あるいは骨髄線維症を経て発症した症例がそれぞれ 1 例ずつ)に加えて ALL 1 例、ヘアリー細胞白血病 1 例の計 5 症例の造血器腫瘍の発症が認められた。なお、初診時に ITP と診断された 3 例において、その 56 か月後、73 か月後、208 か月後の骨髄穿刺にて MDS と診断された 3 例が存在した。なお、造血器腫瘍症例以外に輸血依存の症例は認められなかった。

## 2. FPD の原因遺伝子変異の解析

上記の調査と並行して、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。その結果、検体採取・検査に同意が得られた 25 家系 29 症例中、3 家系 5 症例に RUNX1 遺伝子変異を認めた(それぞれ、RUNX1\_R174X、RUNX1\_F303fsX566、RUNX1\_L445P)。これらの変異は、いずれも皮膚あるいは口腔粘膜から採取したゲノム DNA においても同一の変異が検出され、これらの 3 家系はいずれも FPD であると考えられた。また、研究分担者の解析により、他に 2 つの FPD 家系が見出され(それぞれ RUNX1\_G172E、RUNX1\_G143W)、計 5 家系の FPD 家系が同定された。

一方、RUNX1 遺伝子変異が認められなかった症例については、巨核球の分化や機能に重要な役割を果たす遺伝子や、既知の家族性 MDS、家族性 AML の原因となるような遺伝子(MPL、MYH9、GATA1、GATA2、GP1BA、GP1BB、GP9、MASTL、FLI1、HOXA11、WAS、CEBPA、CBL)についてもダイレクトシーケンス法による遺伝子変異検出系を構築し、遺伝子変異解析を進めている。

## 3. FPD における造血器腫瘍発症の責任遺伝子同定に向けた解析

FPD 症例においては高率に AML をはじめとする造血器腫瘍を合併するといわれており、その腫瘍発症のメカニズムの解明は FPD/AML に対する治療法の開発に向けて大変重要な意義があると考えられる。そこで本研究では、AML 発症前後の検体を入手可能であった症例について whole exome sequence を行うことで、白血病発症の際に生じた RUNX1 以外の遺伝子変異を同定する試みを行った。その結果、FPD 2 症例に共通して、AML 発症の際に新たに生じた遺伝子変異を 1 つ同定した。また、症例ごとに AML 発症の際に生じた遺伝子変異が複数個同定されたため、これらの遺伝子変異体を作成し、機能解析や移植実験による白血病発症について解析する。

## 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 48 家系抽出された。このうち検体採取が可能であった 27 家系中 5 家系に RUNX1 遺伝子変異を認め、FPD 家系と考えられた。症例数が少ないため推定は困難であるが、単純計算上、今回予備調査で報告された約 50 家系中 10 家系前後の FPD 家系の存在が見込まれ、全国の血液疾患診療施設には 12 家系程度の FPD 家系が見込まれる。さらに、FPD の疾患認知度の低さによって見逃されている症例が比較的が多いと予想されることから、およそ 20 を越える FPD 家系が国内に存在すると考えられる。今回同定された FPD 家系においてはいずれも造血器腫瘍の発症が認められたが、従来から報告されているように MDS や AML を発症した症例以外に、ALL、ヘアリー細胞白血病を発症した症例や骨髄線維症を経て AML を発症した症例など、多様な造血器腫瘍を発症し得ることがわかってきた。

一方、RUNX1 遺伝子変異がなく、家族性に血小板減少や造血器腫瘍の発症を認める家系が 22 家系同定された。家族性に血小板減少や造血器腫瘍をきたす既知の遺伝子の変異(上記)につき解析中であるが、現時点ではこれらの遺伝子に変異は検出されていない。これらの家系の中には未知の遺伝子変異により定義される疾患が存在する可能性が示唆される。

今後の課題としては、他の血小板異常症に関連した遺伝子変異について解析を進め、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、血小板減少や造血器腫瘍の発症年齢、家族内集積の程度と 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。また、FPD 家系において造血器腫瘍発症とともに生じる遺伝子変異の候補が whole exome sequence から同定されたため、これらの変異が造血器腫瘍発症の責任遺伝子異常であるかどうかを検証する。

#### 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約 50 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。また、37 の血小板減少家系の詳細な臨床情報を収集し、25 家系の

遺伝子変異解析から5家系のFPD家系が抽出された。その他の家系の遺伝子変異解析やFPD家系で造血器腫瘍発症前後の遺伝子変異解析を進めることにより、FPDや家族性の血小板減少症の病態を解明し、治療法の開発を目指す。上記の知見を集積し、FPDの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. 研究発表

### 1. 論文発表

● Nakagawa M, Shimabe M, Watanabe-Okochi N, Arai S, Yoshimi A, Shinohara A, Nishimoto N, Kataoka K, Sato T, Kumano K, Nannya Y, Ichikawa M, Imai Y, Kurokawa M. AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF- $\kappa$ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood* 118: 6626-6637, 2011.

● Nishimoto N, Arai S, Ichikawa M, Nakagawa M, Goyama S, Kumano K, Takahashi T, Kamikubo Y, Imai Y, Kurokawa M. Loss of AML1/Runx1 accelerates the development of MLL-ENL leukemia through down-regulation of p19ARF. *Blood* 118: 2541-2550, 2011.

● Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M. Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J Exp Med*. 208: 2403-2416, 2011.

● 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, Kurokawa M. Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood* 117: 3617-3628, 2011.

● Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, Kurokawa M. Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood* 117: 6304-6314, 2011.

● Taoka K, Yamamoto G, Kaburaki T, Takahashi T, Araie M, Kurokawa M. Treatment of primary intraocular lymphoma with rituximab, high dose methotrexate, procarbazine, and vincristine chemotherapy, reduced whole-brain radiotherapy, and local

ocular therapy. Br J Haematol. in press.

●Ogura M, Todo T, Tanaka M, Nannya Y, Ichikawa M, Nakamura F, Kurokawa M. Temozolomide may induce therapy-related acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 154: 663-665, 2011.

●Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. Br J Haematol. Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. 153: 669-672, 2011.

●Kagoya Y, Takahashi T, Nannya Y, Shinozaki A, Ota S, Fukayama M, Kurokawa M. Hyperbilirubinemia after hematopoietic stem cell transplantation: comparison of clinical and pathologic findings in 41 autopsied cases. Clin Transplant. 25: E552-557, 2011.

●Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, Imai Y, Takahashi T, Kurokawa M. The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. Transpl Int. 24: 469-476, 2011.

●Yoshimi A, Kurokawa M. Key roles of histone methyltransferase and demethylase in leukemogenesis. J Cell Biochem. 112: 415-424, 2011.

G. 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

## 家族性血小板異常症に関する診断基準(暫定)

1. 患者本人に血小板減少症もしくは急性白血病・骨髄異形成症候群などの造血器悪性腫瘍(\*1)がみられる。
2. 家系内に血小板減少症もしくは急性白血病・骨髄異形成症候群などの造血器悪性腫瘍患者がみられる。この場合、遺伝形式が常染色体優性遺伝で矛盾しない。
3. 患者本人の血液細胞より RUNX1(AML1)遺伝子の変異が検出される。
4. 患者本人の非血液細胞に血液細胞と同一の RUNX1 変異が検出される。
5. 患者本人と同一の RUNX1 変異が家族内に検出される。

\*1 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群の報告がある。

1. および 2. によって家族性血小板異常症を疑い、3. により RUNX1 遺伝子変異を同定する。さらに 4. または 5. により診断を確定する。

## 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) であることが知られており、その場合 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や骨髄異形成症候群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、本疾患を疑うことも必要と考えられます。

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したく存じます。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、家族性に血小板減少(血小板増加症例を除きます)を示す症例(家系)のピックアップをお願いいたします。
- 2・ それらの症例(家系)について、FPD/AMLに関連した合併症、遺伝形式の有無をお知らせください。
- 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

お手数ですが、別紙の予備調査票にご記入下さい。



家族性血小板異常症に関する調査研究 予備調査票

施設名

記入者名

2007年1月1日から2010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

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

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。2007年度から2009年度までの期間に、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に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か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。

・調査票は8月31日(必着)にてお送り下さい。患者さんの同意取得などで時間がかかる場合につきましては、別途ご連絡を頂ければ幸いです。

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」へのご協力をお願い

### ●この研究の概要(研究目的、研究機関名、研究課題名)

家族性血小板異常症は、1999年に原因遺伝子が発見されようやく知られるようになってきたまれな病気で、全世界での報告が20家系程度です。日本国内からも報告がありますが、系統的な調査がこれまで行われておらず、その発症の頻度などの実態が分かっていません。

そこでこのたび、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一つとして、「家族性血小板異常症に関する調査研究」というテーマで研究を行うこととなりました。この研究は、東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科(研究代表者・黒川峰夫)においてとりまとめを行います。

つきましては、全国の血液疾患を診療している施設の医師、すなわちあなたの主治医にご協力をお願いし、それぞれの施設で2007年から2009年までに血小板減少を伴う血液の病気で治療を受けられた患者さんのうち、ご家族の中にも血小板の異常がみられている方を対象に、カルテに基づいた調査を行うこととしました。

この研究は、今まで日本国内での発生状況や診断法・治療法が全く分かっていない家族性血小板異常症について、新たに診断基準を策定し、日本国内での状況を把握しようとするものです。

下記の内容を良くお読みいただき、是非研究にご協力いただきたいと存じます。

### ●研究方法

カルテの内容(症状と経過、検査結果、家系内での発症状況)を集計します。患者さんに新たなご負担はありません。

### ●研究協力の任意性と撤回の自由

本研究にご協力くださるかどうかはあなたの自由意思で決めてください。ご協力いただけない場合でも診察上あなたの不利益になるようなことはありません。ご協力いただける場合は、次頁の同意書に署名をください。また、いったんご同意いただいた場合でも、後から同意を取り消すこともできます。その場合、診療情報は解析には使用しません。

### ●個人情報の保護

診療情報はあなたの主治医が匿名化して(あなたの名前やIDを伏せた状態にして)、東京大学に送ります。すべての過程において、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

### ●研究結果の公表

本研究の成果は厚生労働省に報告し、学会や論文でも発表されますが、個人の情報が明らかにされることは一切ありません。

●研究協力によってもたらされる利益および不利益

本研究に協力してくださることであなたに不利益がもたらされることはありません。直接的な利益になることもありませんが、長期的には皆さまの支援の一助となることが期待されます。

●研究終了後の資料の取り扱い

研究に用いられた後の情報は破棄します。

●費用について

本研究は厚生労働科学研究費補助金を用いております。謝礼はお支払いしません。

●お問い合わせ

ご不明な点がございましたら、あなたの主治医または下記連絡先までお尋ねください。

研究代表者:黒川峰夫 / 連絡担当者:市川幹

〒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

Tel 03-3815-5411 内線 33116 Fax 03-3815-8350