

- conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1126-1127.
- 35) Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T, Kobayashi R, Ishida H, Harigae H, Shibahara S. Identification of the novel erythroid-specific enhancer for ALAS2 gene and its loss-of-function mutation associated with congenital sideroblastic anemia. *Haematologica* 2013 Aug 9. [Epub ahead of print].
- 36) Fujiwara T, Ikeda T, Nagasaka Y, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tomosugi N, Harigae H. A low-molecular-weight compound K7174 represses hepcidin: Possible therapeutic strategy against anemia of chronic disease. *PLoS ONE.* 2013;8:e75568.
- 37) Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Pediatrics International.* 2013;55:675-679.
- 38) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LMO2 in human erythroid cells. *Exp Hematol.* 2013;41:1062-1076.
- 39) Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Expression profiling of ETO2-regulated miRNAs in erythroid cells: possible influence on miRNA abundance. *FEBS Open Bio.* 2013;3:428-432.
- 40) Furuyama K and Yamamoto M. Differential regulation of 5-aminolevulinate synthase isozymes in vertebrates. Ferreira GC, Kadish KM, Smith KM, Guillard R edited, *Handbook of Porphyrin Science* 2013;Vol.27:p.2-41.
- 41) Kadirvel S, Furuyama K, Harigae H, Kaneko K, Tamai Y, Ishida Y, Shibahara S. The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability. *Exp Hematol.* 2012;40(6):477-486.
- 42) Canh Hiep N, Kinohira S, Furuyama K, Taketani S. Depletion of glutamine enhances sodium butyrate-induced erythroid differentiation of K562 cells. *J Biochem.* 2012;152:509-519.
- 43) Li B, Takeda K, Ishikawa K, Yoshizawa M, Sato M, Shibahara S, Furuyama K. Coordinated Expression of 6-Phosphofructo-2-kinase/Fructose-2,6-bisphosphatase 4 and Heme Oxygenase 2: Evidence for a Regulatory Link between Glycolysis and Heme Catabolism. *Tohoku J Exp Med.* 2012; vol. 228:p27-41.
- 44) Kaneko K, Nishiyama H, Ohba K, Shibasaki A, Hirose T, Totsune K, Furuyama K, Takahashi K. Expression of (pro) renin receptor in human erythroid cell lines and its increased protein accumulation by interferon- γ . *Peptides.* 2012;37:285-289.
- 45) Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K. Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYOD1. *Brain Dev.* 2013;35:349-55.
- 46) Tsuzuki S, Akahira-Azuma M, Kaneshige M, Shoya K, Hosokawa S, Kanno H, Matsushita T. A Japanese neonatal case of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting as severe jaundice and hemolytic anemia without apparent trigger. *Springerplus.* 2013;2:434.
- 47) Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolveang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, Kanno H, Tachavanich K, Bejrachandra S, Saipin J, Monthana J, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Songdej D, Babbs C, Gibbons R, Philipsen S, Higgs DR. Mutations in Krüppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic

- anemia and persistence of embryonic globin gene expression. *Blood* (in press).
- 48) Kanno H, Iribe Y, Aoki T, Ogura H, Fujii H. Pyruvate supplementation enhances vascular endothelial growth factor production by bone marrow-derived mononuclear cells. *Jpn J Transf Cell Ther.* 2012;58:26-32.
- 49) Uchiyama T, Kanno H, Ishitani K, Fujii H, Ohta H, Matsui H, Kamatani N, Saito K. An SNP in CYP39A1 is associated with severe neutropenia induced by docetaxel. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69:1617-1624.
- 50) Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J Hum Genet.* 2012;57:580-586.
- 51) 菅野仁. ピリミジン5'-ヌクレオチダーゼ異常症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;311-313.
- 52) 菅野仁. アデニル酸キナーゼ異常症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;308-310.
- 53) 菅野仁. アデノシンデアミナーゼ過剰産生症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;306-307.
- 54) 菅野仁. アルドラーゼA異常症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;278-281.
- 55) 菅野仁. ヘキソキナーゼ異常症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;274-277.
- 56) 菅野仁. 三炭糖リン酸イソメラーゼ異常症. 日本臨床別冊血液症候群第2版I 2013;271-273.
- 57) Tomida J, Itaya A, Shigechi T, Unno J, Uchida E, Ikura M, Masuda Y, Matsuda S, Adachi J, Kobayashi M, Meetei AR, Maehara Y, Yamamoto KI, Kamiya K, Matsuura A, Matsuda T, Ikura T, Ishiai M, Takata M. A novel interplay between the Fanconi anemia core complex and ATR-ATRIP kinase during DNA cross-link repair. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(14):6930-6941.
- 58) Hosono Y, Abe T, Ishiai M, Islam MN, Arakawa H, Wang W, Takeda S, Ishii Y, Takata M, Seki M, Enomoto T. Tumor suppressor RecQL5 controls recombination induced by DNA crosslinking agents. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jan 10. pii: S0167-4889(14)00006-8. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.01.005.
- 59) Sato K, Ishiai M, Toda K, Furukoshi S, Osakabe A, Tachiwana H, Takizawa Y, Kagawa W, Kitao H, Dohmae N, Obuse C, Kimura H, Takata M, Kurumizaka H. Histone chaperone activity of Fanconi anemia proteins, FANCD2 and FANCI, is required for DNA crosslink repair. *EMBO J.* 2012;31(17):3524-36.
- 60) Kobayashi M, Hayashi N, Takata M, Yamamoto K. NBS1 directly activates ATR independently of MRE11 and TOPBP1. *Genes Cells.* 2013;18(3):238-46.
- 61) Minami D, Takigawa N, Takeda H, Takata M, Ochi N, Ichihara E, Hisamoto A, Hotta K, Tanimoto M, Kiura K. Synergistic Effect of Olaparib with Combination of Cisplatin on PTEN-Deficient Lung Cancer Cells. *Mol Cancer Res.* 2013;11(2):140-8.
- 62) Ishiai M, Uchida E, and Takata M. Establishment of the DNA repair-defective mutants in DT40 cells. *Methods Mol Biol.* 2012;920:39-49.
- 63) Sato K, Toda K, Ishiai M, Takata M, Kurumizaka H. DNA robustly stimulates FANCD2 monoubiquitylation in the complex with FANCI. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(10):4553-61.
- 64) Nishimura K, Ishiai M, Horikawa K, Fukagawa T, Takata M, Takisawa H, Kanemaki MT. Mcm8 and Mcm9 Form a Complex that Functions in Homologous Recombination Repair Induced by DNA Interstrand Crosslinks. *Mol Cell.* 2012;47(4):511-22.
- 65) Yan Z, Guo R, Paramasivam M, Shen W, Ling

- C, Fox D 3rd, Wang Y, Oostra AB, Kuehl J, Lee DY, Takata M, Hoatlin ME, Schindler D, Joenje H, de Winter JP, Li L, Seidman MM, Wang W. A ubiquitin-binding protein, FAAP20, links RNF8-mediated ubiquitination to the Fanconi anemia DNA repair network. *Mol Cell*. 2012;47(1):61-75.
- 66) Fujinaka Y, Matsuoka K, Iimori M, Tuul M, Sakasai R, Yoshinaga K, Saeki H, Morita M, Kakeji Y, Gillespie DA, Yamamoto KI, Takata M, Kitao H, Maehara Y. ATR-Chk1 signaling pathway and homologous recombinational repair protect cells from 5-fluorouracil cytotoxicity. *DNA Repair (Amst)*. 2012;11(3):247-58.
- 67) Shigechi T, Tomida J, Sato K, Kobayashi M, Eykelenboom JK, Pessina F, Zhang Y, Uchida E, Ishiai M, Lowndes NF, Yamamoto K, Kurumizaka H, Maehara Y, Takata M. ATR-ATRIP kinase complex triggers activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway. *Cancer Res*. 2012 Mar 1;72(5):1149-1156.
- 68) Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol*. 2013;98:74-88.
- 69) Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:836-841.
- 70) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K. Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. *J Pediatr*. 2013;162:1285-1288.
- 71) Shiba N, Hasegawa D, Park M-j, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Yagasaki H, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutation in familial platelet disorder with propensity to acute myeloid leukemia (FPD/AML) patient in a Japanese pedigree with *RUNX1* Mutation. *Blood* 2012;119:2612-2614.
- 72) 多賀崇, 真部淳. Congenital Dyserythropoietic Anemia - 現状と今後の課題 -. 日本小児科学会雑誌 2012;116:1075-1080.
- 73) 真部淳. 本邦における骨髄不全症候群の現況. 小児血液・がん学会雑誌 2012;49:249-250.
- 74) Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(6):425-9.
- 75) Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol*. 2013 Dec 14 (in press).
- 76) Shiraiishi A, Hoshina T, Ihara K, Doi T, Ohga S, Hara T. Acute liver failure as the initial manifestation of Wilson disease triggered by human parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):103-4.
- 77) 大賀正一. 特集／小児診療のピットフォールⅡ 貧血. 臨床と研究 2012;89(5):582-587.
- 78) 大賀正一. 血液・腫瘍性疾患 鉄欠乏性貧血. 今日の小児治療指針 第15版 医学書院 2012;pp.510-511.

- 79) 北島順子, 大賀正一. 新生児鉄過剰症 日本臨床別冊「血液症候群 I」日本臨床社 2013;pp. 499-502.
- 80) 井上普介, 大賀正一. 未熟児貧血 日本臨床別冊「血液症候群」日本臨床社 2013;pp.401-404.
- 81) 北島順子, 大賀正一. 新生児鉄過剰症. 日本臨床別冊「血液症候群」日本臨床社 2013;pp. 499-502.
- 82) 楠田剛, 大賀正一. 新生児溶血性貧血. 日本臨床別冊「血液症候群」日本臨床社 2013;pp.364-367.
- 83) Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, Mihál V, De Moerloose B, Jeison M, Rubnitz JE, Tomizawa D, Johnston D, Alonzo TA, Hasle H, Auvrignon A, Dworzak M, Pession A, van der Velden VH, Swansbury J, Wong KF, Terui K, Savasan S, Winstanley M, Vaitkeviciene G, Zimmermann M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. *Blood* 2013;122: 2704-13.
- 84) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 2013;12: 2413-6.
- 85) Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Kiyokawa N, Isoyama K, Mizutani S, Hara J, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose reduction in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2013;98:578-88.
- 86) Nagai K, Ochi F, Terui K, Maeda M, Ohga S, Kanegane H, Kitoh T, Kogawa K, Suzuki N, Ohta S, Ishida Y, Okamura T, Wakiguchi H, Yasukawa M, Ishii E. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: A nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1582-6.
- 87) Imamura T, Iwamoto S, Kanai R, Shimada A, Terui K, Osugi Y, Kobayashi R, Tawa A, Kosaka Y, Kato K, Hori H, Horibe K, Oda M, Adachi S; Japan Association of Childhood Leukaemia Study. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol* 2012;159:204-10.
- 88) Taga T, Saito AM, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, Taki T, Kigasawa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 2012;120:1810-5.
- 89) Kanegane H, Yang X, Zhao M, Yamato K, Inoue M, Hamamoto K, Kobayashi C, Hosono A, Ito Y, Nakazawa Y, Terui K, Kogawa K, Ishii E, Sumazaki R, Miyawaki T. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:488-493.

2. 学会発表

- 1) Wang R, Yoshida K, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Toki T, Kudo K, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kamimaki I, Hara J, Sugita K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Kawano Y, Kanno H, Kojima S, Sawada T, Uechi T, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Diamond-Blackfan 貧血における新規原因遺伝子RPL27の同定. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 2) Ito E, Yoshida K, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Toki T, Miyano S, Shiraishi Y, Chiba K, Terui T, Wang R, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kudo K, Kamimaki I, Hara J, Sugita K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Kawano Y, Kanno H, Kojima S and Ogawa S. Identification of two new DBA genes, *RPS27* and *RPL27*, by Whole-Exome Sequencing in Diamond-Blackfan Anemia patients. 第54回アメリカ血液学会 (2012年12月8日-11日, アトランタ).
- 3) Sato T, Kuramitsu M, Matsubara A, Yoshida K, Toki T, Terui K, Wang R, Kanno H, Morio T, Ohga S, Ohara A, Kitoh T, Kudo T, Kojima S, Ogawa S, Hamaguchi I, Ito E. Frequent mutations in the *RPS17* gene in Japanese DBA Patients. 第74回日本血液学会 (2012年10月19日-21日, 京都).
- 4) 伊藤悦朗. Diamond-Blackfan 貧血の病態解明と診断法の進歩 (シンポジウム 先天性造血障害の病態解明の進歩). 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年11月30日-12月2日, 横浜).
- 5) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Okuya M, Fukumura A, Arakawa S, Masukawa M, Gondo K, Tsuchida F, Sugimoto T and Kato S. Frequent chromosomal instability in somatic and tumor cells after hematopoietic cell transplantation. 39th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (April 2013, London, UK).
- 6) Yabe H, Inoue M, Koh K, Kawa K, Kato K, Sakamaki H, Atsuta Y. The Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan. A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (April 2013, London, UK).
- 7) 矢部普正, 加藤俊一, 小池隆志, 大坪慶輔, 清水崇史, 森本克, 矢部みはる. 拒絶に対する再移植を施行した非腫瘍性疾患の21例. 第75回日本血液学会学術総会 (2013年10月, 札幌).
- 8) Yabe M, Hira A, Yabe H, Yoshida K, Ogawa S, Kojima S, Matsuo K and Takata M. Clinical interaction between Japanese Fanconi anemia patients and aldehydemetabolism. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 9) Yabe M, Matsushita H, Kinoshita A, Tokumasu M, Shimada A, Taki T, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Adachi S, Miyachi H. Detection of the KIT mutation and treatment response of acute myeloid leukemia associated with mastocytosis: A retrospective study of JPLSG-AML05 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 (2013年12月, 福岡).
- 10) Hira A, Yabe H, Matsuo K, Takata M and Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi Anemia patients. 24th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium (September, 2012, Denver, USA).
- 11) Yabe M, Takahashi Y, Inagaki J, Koh K, Endo M, Kawa K, Kato K, Sakamaki H, Atsuta Y,

- Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi Anemia patients in Japan: An analysis of the registry data. **24th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium** (September, 2012, Denver, USA).
- 12) Yabe H, Nagasawa M, Yagasaki H, Horibe K, Tomizawa D, Kikuta A, Cho Y, Goto H, Yabe M. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human soluble thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. **38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (April 2012, Geneva, Switzerland).
- 13) Yabe M, Yabe H, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Morimoto T, Yoshida H, Ohtsuka Y, Shiomi M, Kato S. A fludarabine-based conditioning for alternative donor haematopoietic stem cell transplantation in inherited bone marrow failure syndrome. **38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (April 2012, Geneva, Switzerland).
- 14) Yabe H, Nagasawa M, Yagasaki H, Horibe K, Tomizawa D, Kikuta A, Cho Y, Goto H, Yabe M. Stem Cell Transplantation Committee of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG), Isehara, Japan. Recombinant human thrombomodulin is effective in the treatment of early complications after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. **23th Annual Meeting of the International BFM Study Group** (April 2012, Santiago Chile).
- 15) 矢部みはる. Fanconi貧血の臨床診断アプローチ. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年12月, 横浜).
- 16) 矢部みはる. 先天性骨髄不全症候群における遺伝子解析と倫理的諸問題. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年12月, 横浜).
- 17) 高田穰. プログレス教育講演「ファンconi貧血とDNAクロスリンク修復の分子機構—最近の進歩—」第75回日本血液学会 (2013年10月11-13日, 札幌).
- 18) Unno J, Itaya A, Taoka M, Sato K, Tomida J, Sakai W, Ikura T, Isobe T, Kurumizaka H, Takata M. FANCD2 in chromatin anchors CtIP and regulates DNA end resection during crosslink repair. **25th Annual Fanconi anemia research fund Scientific Symposium** (October 24 - 27, 2013 Houston, Texas).
- 19) Kojima S. Clonal Evolution from Aplastic Anemia to Myelodysplastic Syndrome with Monosomy7. **7th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome** (Nov. 3-6, 2013. Toronto, Canada).
- 20) Hama A, Muramatsu H, Ito M, Kosaka Y, Tsuchida M, Takahashi Y, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Risk Factors For Clonal Evolution Of Acquired Bone Marrow Failure After Immunosuppressive therapy in Children. **The 55th ASH Annual Meeting and Exposition** (Dec.7, 2013. New Orleans, USA).
- 21) Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. ALDH2 Polymorphism In Japanese Children With Acquired Aplastic Anemia. **The 55th ASH Annual Meeting and Exposition** (Dec.7, 2013. New Orleans, USA).
- 22) 小島勢二. 先天性血液疾患の病態研究に関する最近の進歩. 第116回日本小児科学会学術集会 (2013年4月19日, 広島).
- 23) 坂口大俊, 西尾信博, 川島希, 王稀楠, 成田敦, 土居崎小夜子, 村松秀城, 濱麻人, 中西康詞, 高橋義行, 土田昌宏, 小林良二, 伊藤悦朗, 矢

- 部普正, 大賀正一, 小原明, 長谷川大輔, 真部淳, 伊藤雅文, 小島勢二. Telomere length as a predictor for the immunosuppressive therapy in acquired aplastic anemia. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月12日, 札幌).
- 24) Hama A, Muramatsu H, Ito M, Kosaka Y, Tsuchida M, Takahashi Y, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Long-term outcomes of AA or hypoplastic MDS children who received the same immunosuppressive therapy. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 25) Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Sakaguchi H, Yabe M, Ito E, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). 日本血液学会総会 (2013年10月11-13日, 札幌).
- 26) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Doisaki S, Sakaguchi H, Muramatsu H, Takahashi Y, Ito M, Ohara A, Kojima S. Central review of morphology in childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome summary of 800 cases. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 (2013年11月29日, 福岡).
- 27) 成田敦, 村松秀城, 川島希, 王希楠, 坂口大俊, 土居崎小夜子, 中西康詞, 濱麻人, 高橋義行, 小島勢二. 小児再生不良性貧血からPNHへの移行. Evolution to PNH in children with aplastic anemia. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 (2013年12月1日, 福岡).
- 28) Kojima S. Therapeutic Advances in Treatment of Aplastic Anemia. 2nd Annual Updates on Breakthrough in Hematology (Sep. 1, 2012, Bangkok, Thailand).
- 29) Sakaguchi H, Hama A, Wang X, Narita A, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Lymphocyte Telomere Length in Pediatric Aplastic Anemia, Refractory Cytopenia of Childhood, and Refractory Cytopenia with Multi-lineage Dysplasia. 6th International Symposium on MDS and Bone Marrow Failure Syndromes in Childhood (Nov. 7, 2012, Prague, Czech Republic).
- 30) Sakaguchi H, Hama A, Muramatsu H, Narita A, Doisaki S, Takahashi Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Hasegawa D, Manabe A, Ito M, Kojima S. Telomere Length of Lymphocyte in Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月19日, 京都).
- 31) 土居崎小夜子, 成田敦, 坂口大俊, 村松秀城, 濱麻人, 中西康詞, 高橋義行, 小島勢二, 神谷尚宏, 真部淳, 多賀崇. Congenital dyserythropoietic anemiaにおける遺伝子診断. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年11月30日, 横浜).
- 32) 小島勢二. 全エクソン解析による先天性骨髄不全症候群に対する新規原因遺伝子の探索. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年12月2日, 横浜).
- 33) Fujiwara T, Saitoh H, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-Deazaneplanocin A (DZNep) on erythropoiesis. 第16回欧州血液学会 (2013年6月, ストックホルム).
- 34) Kobayashi M, Muto A, Itoh-Nakadai A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Iron deficient anemia involves reconfiguration of erythroid differentiation program orchestrated by heme receptor Bach1. 第16回欧州血液学会 (2013年6月, ストックホルム).
- 35) Okamoto K, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of 5-aminolevulinic acid (ALA) on erythroid cells. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10

- 月, 札幌).
- 36) Ikeda T, Fujiwara T, Nagasaka Y, Inoue A, Katsuoka Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of hepcidin transcription by K-7174. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 37) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LIM domain only 2 (LMO2) in human primary erythroblasts. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 38) Fujiwara T, Ikeda T, Nagasaka Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tomosugi N, Harigae H. A low-molecular-weight compound K7174 represses hepcidin: Possible therapeutic strategy against anemia of chronic disease. 第55回米国血液学会 (2013年12月, ニューオリンズ).
- 39) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Exploring the mechanisms to reveal the contribution of LMO2 to the transcriptional regulation in human erythroblasts. 第55回米国血液学会 (2013年12月, ニューオリンズ).
- 40) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Expression profilig for discovering the role of LIM domain only 2 (LMO2) in erythroid cells. 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月, 京都).
- 41) Saito H, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of erythropoiesis by histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3 deazaneplanocin A (DZNep). 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月, 京都).
- 42) Fujiwara T, Saito H, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LMO2 (LIM-only protein 2) in erythroid cells. 第54回米国血液学会 (2012年12月, アトランタ).
- 43) Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of erythropoiesis by histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3 deazaneplanocin A (DZNep). 第54回米国血液学会 (2012年12月, アトランタ).
- 44) 古山和道. ヘム (鉄-プロトポルフィリンIX) が関与する細胞内クロストーク機構. 第86回日本生化学会大会 シンポジウム「生体金属が関与する細胞内クロストークの新展開」(2013年9月, 横浜).
- 45) Furuyama K, Kaneko K, Fujiwara T, Harigae H, Shibahara S. Identification of the Novel Erythroid-Specific Enhancer in the First Intron of Human ALAS2 Gene; The Mutation Disrupting GATA Transcription Factor Binding Site in the Enhancer Causes X-Linked Sideroblastic Anemia. 54th Annual Meeting of American Society of Hematology; (2012年12月, Atlanta, U.S.A).
- 46) 古山和道, 金子桐子, 藤原亨, 張替秀郎, 柴原茂樹. ヒト赤芽球特異的5-アミノレブリン酸合成酵素遺伝子における新たな赤芽球特異的エンハンサーの同定. 第85回日本生化学会大会 (2012年12月, 福岡).
- 47) 菅野仁. 適正使用評価方法の問題点と血液製剤使用量を減少させるための方策. 第19回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム シンポジウム2「輸血医療 Pros and Cons」III. 輸血管理料 (平成24年11月16日, 岡山).
- 48) 菅野仁. 濾過濃縮後腹水の安全性と有効性～血漿分画製剤としての視点から. 第33回日本アフェシス学会学術大会 ランチョンセミナー2 (平成24年11月9日, 長崎).
- 49) 菅野仁. PGx検査はどこまで医療に浸透したか～がんPGxの現状と本学会が果たすべき役割～. 日本人類遺伝学会第57回大会 シンポジウム S1-4 (平成24年10月25日, 東京).
- 50) 菅野仁. 遺伝子情報管理: 薬理遺伝学を含むゲノム診療体制の実際. 第19回日本遺伝子診療学

- 会シンポジウムS2-03 (平成24年7月27日, 千葉).
- 51) 菅野仁. CARTろ過濃縮後保存の新技術について. 第7回CART研究会 特別講演 I, 第17回日本緩和医療学会学術大会 (平成24年6月22日, 神戸).
- 52) 宮岡統紀子, 亀井大悟, 木全直樹, 秋葉隆, 新田孝作, 菅野仁, 武市智志, 山本雅一. ビタミンC大量投与により急性溶血発作とAKIを発症したグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症患者に対しHDFを施行し透析離脱した一例. 日本透析医学会雑誌 2013;45(Suppl.1):902.
- 53) Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Sakaguchi H, Yabe M, Ito E, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). 日本血液学会総会 (2013年10月11-13日, 札幌).
- 54) 古賀木綿子, 野口磨依子, 大園秀一, 中川慎一郎, 上田耕一郎, 稲田浩子, 松石豊次郎, 財津亜友子, 横地一興, 大賀正一, 菅野仁, 伊藤悦朗. 心不全を伴う危急的貧血で発症したDiamond-Blackfan貧血の乳児例. 第116回日本小児科学会学術集会 (平成25年4月19-21日, 広島). 日本小児科学会雑誌 2013;117:1346.
- 55) 羽賀洋一, 三井一賢, 小嶋靖子, 佐藤真理, 松裏裕行, 関根孝司, 舘野昭彦, 菅野仁, 小原明, 佐地勉. アスコルビン酸とリボフラビンの併用療法が有効であった遺伝性メトヘモグロビン血症. 第116回日本小児科学会学術集会 (平成25年4月19-21日, 広島). 日本小児科学会雑誌 2013;117:431.
- 56) 菅野仁. 先天性溶血性貧血およびダイヤモンド・ブラックファン貧血の診断法の進歩. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会 教育セッション3 赤血球系疾患 (平成25年11月29日, 福岡).
- 57) Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. The 24th Fukuoka International Symposium on Pediatric / Maternal-Child Health Research (FISP/M) (August 31, 2013, Fukuoka, Japan).
- 58) 大賀正一. 感染症と貧血～小児の貧血A to Z～. 第351回福岡東部地区小児科医会 (2013年1月10日, 福岡).
- 59) 大賀正一. 小児再生不良性貧血の治療の進歩. 再生つばさの会講演会 (2013年3月30日, 福岡).
- 60) 岡統紀子, 亀井大悟, 木全直樹, 秋葉隆, 新田孝作, 菅野仁, 武市智志, 山本雅一. ビタミンC大量投与により急性溶血発作とAKIを発症したグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)異常症患者に対しHDFを施行し透析離脱した一例. 日本透析医学会雑誌 2013;45(Suppl.1):902.
- 61) 野口磨依子, 大園秀一, 中川慎一郎, 上田耕一郎, 稲田浩子, 松石豊次郎, 大賀正一, 菅野仁, 伊藤悦朗. 重度の貧血で救急搬送されDiamond-Blackfan貧血の診断に至った1か月男児例. 第19回九州山口小児血液・腫瘍研究会 (2013年6月15日, 福岡).
- 62) 古賀木綿子, 野口磨依子, 大園秀一, 中川慎一郎, 上田耕一郎, 稲田浩子, 松石豊次郎, 財津亜友子, 横地一興, 大賀正一, 菅野仁, 伊藤悦朗. 心不全を伴う危急的貧血で発症したDiamond-Blackfan貧血乳児例. 第475回日本小児科学会福岡地方会 (2013年6月8日, 福岡).
- 63) 倉光球. 造血不全、Diamond Blackfan貧血の分子病態. 第13回血液フォーラム21 招待講演 (2013年5月18日, 東京).
- 64) Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. The 24th Fukuoka International Symposium on Pediatric / Maternal-Child Health Research (FISP/M) (August 31, 2013, Fukuoka, Japan).
- 65) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A,

- Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S, on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia (AA) Study Group. **The 6th International Symposium on MDS and bone marrow failure syndrome in childhood.** EWOG MDS (Nov 7-9, 2012 Prague, Czech Republic).
- 66) Watanabe K, Kojima Y, Kudo K, Hyakuna N, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki E, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Ohga S, Nakahata T, Kojima S, on behalf of the Japan Childhood Aplastic Anemia study group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with secondary myelodysplastic syndrome after treatment of aplastic anemia in AA-97 study. **The 6th International Symposium on MDS and bone marrow failure syndrome in childhood.** EWOG MDS (Nov 7-9, 2012 Prague, Czech Republic).
- 67) Inoue H, Ohga S, Kusuda T, Kitajima J, Kinjo T, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Hara T. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in preterm infants with chronic lung disease. **The 8th Asian Society for Pediatric Research** (May 17-19, 2012, Seoul, Korea).
- 68) 大賀正一. 小児の造血・免疫不全症に対する移植療法. 小児感染症記念講演会 特別講演1 (2012年7月12日, 鹿児島).
- 69) 大賀正一. 感染症と造血・免疫不全症～免疫制御か、造血細胞移植か?～. 北海道小児感染症セミナー 特別講演2 (2012年7月27日, 札幌).
- 70) 大賀正一. 免疫・造血不全症と感染症. 第74回日本血液学会 コーポレートセミナー (2012年10月20日, 京都).
- 71) 大賀正一. 小児の再生不良性貧血～診断と治療の考え方～. 第22回クリニカル・ヘマトオンロジー・セミナー 特別講演 (2012年10月26日, 折尾).
- 72) 大賀正一. 造血不全症:感染症治療のポイント. 第54回日本小児血液がん学会 ランチョンセミナー (2012年11月30日・12月2日, 横浜).
- 73) 大賀正一. 感染症と貧血～小児の貧血A to Z～. 第351回福岡東部地区小児科医会 (2013年1月10日, 福岡).
- 74) 大賀正一. 小児再生不良性貧血の治療の進歩. 再生つばさの会福岡医療講演会 (2013年3月30日, 福岡).
- 75) Takahashi Y, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Yagasaki H, Morimoto A, Watanabe K, Ohga S, Ito E, Kudo K, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Nakazawa A, Kojima S. Expression of the human leukocyte antigenHLA-B*61:01 is associated with susceptibility to idiopathic aplastic anemia, hepatitis associated aplastic anemia and fulminant hepatic failure in children with HLA-B*61. 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月, 京都).
- 76) 澤田尚史, 上地珠代, 土岐力, 王汝南, 吉田健一, 小川誠司, 伊藤悦朗, 剣持直哉. ダイヤモンド・ブラックファン貧血の新たな責任遺伝子の同定:ゼブラフィッシュモデルを用いた解析. 第36回日本分子生物学会年会 (2013年12月3-6日, 神戸).
- 77) Shimada A, Yamashita Y, Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Yokozawa T, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Moriya Saito A, Fujimoto J, Horibe K, Oki K, Hayashi Y and Adachi S. Poor prognosis with different induction rate was observed in children with acute myeloid leukemia and FLT3-ITD according to the ITD/WT allelic ratio: a result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 第55回アメリカ血液学会 (2013年12月7日・10日, 米国・ニューオーリンズ).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

Ⅲ. 分担研究報告

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究

遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データ・遺伝子解析

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

研究要旨：遺伝性鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素（*ALAS2*）の変異により発症する X 連鎖性鉄芽球性貧血（XLSA）であるが、その他にもいくつかの原因遺伝子が報告されている。ただし、既知の遺伝子に変異が認められない症例も複数存在し、その発症機序は十分に解明されていない。今回、新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例の臨床的・遺伝的解析を行った。その結果、*ALAS2* 遺伝子の新たな変異を同定した。また、既知の遺伝子変異が認められない家系の解析から得られた新規の候補遺伝子の機能解析を進めている。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について、臨床データの解析および既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班と連携し、次世代シーケンサーによる全エクソン解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1. 本研究期間内に新たに登録した遺伝性鉄芽球性貧血症例の臨床的遺伝学的解析結果は、以下の通りである。

1 例目の症例は 2004 年生まれの男児、家族歴なし。生下時より赤血球輸血依存状態で、低身長や他の身体的異常もあり。骨髄検査にて ring sideroblast を認め、さらに、3 系統の異形成あり（染色体異常なし）、血液検査上は MCV 88.1 fl、血清フェリチン 133.8 ng/ml。既知の原因遺伝子の変異は認めなかった。「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究班（小島班）」と連携し、本人と母親の末梢血液細胞を用いた全エクソン解析を行い、候補遺伝子として *SLC39A8* を同定した。

2 例目は 2010 年生まれの女児、家族歴なし。胎児期から脳室拡大を指摘。出生 2 週後頃から貧血が進行し（Hb 4.7 g/dl）、赤血球輸血を必要とし

た。生後2ヶ月時に骨髄検査にて ring sideroblast を15%以上認めたため、鉄芽球性貧血と診断。骨髄検査にて3系統の異形成あり(染色体異常なし)、血液検査上はMCV 88.3 fl、血清フェリチン 307.3 ng/ml。その後、血中・髄液中乳酸の持続高値、乳酸性アシドーシス、体重増加不良、精神運動発達遅滞、てんかんが認められるようになり、Pearson 症候群等のミトコンドリア異常症が疑われたものの、皮膚繊維芽細胞を用いた呼吸鎖酵素活性測定、ミトコンドリア DNA 欠失解析で明らかな所見は認めず。本人と両親の末梢血液細胞を用いた全エクソン解析を行うも、明らかな候補遺伝子は同定されなかった。

3例目の症例は1998年生まれの男児、家族歴なし WBC2800 (N47%, L45.7%) μ L, RBC290 万/ μ L, Hb 4.9g/dL, Ht18.5%, MCV63.8fL, MCH16.9pg, MCHC 26.5g/dL, AST24 IU/L, ALT33 IU/L, LD161IU/L, γ -GTP 19 IU/L T.Bil. 0.9 (direct 0.3) mg/dL, Fe 250 μ l/dL, TIBC 254 μ l/dL, フェリチン 522ng/mL。骨髄血の鉄染色で環状鉄芽球が60%。VitB6には不応であった。遺伝子解析の結果、*ALAS2* Exon11 の duplication を認めた。

2. これまでに登録された症例で既知の遺伝子変異が確認出来なかった症例の遺伝子解析を進めたところ、X連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)の原因遺伝子である*ALAS2*遺伝子のintron1の転写調節領域に変異を見出した。この症例での赤芽球における*ALAS2*遺伝子の発現量が低下していたことから、転写活性低下が発症機序として考えられた。

また、既知の原因遺伝子に変異が認められなかった他の2家系について「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析を行ったところ、二つの候補遺伝子、*APEX2*と*NUDVF1*が同定された。この遺伝子について、ヒトCD34陽性細胞を用いたin vitro赤血球分化系にてその発現を解析したところ赤血球分化に伴いその発現が認められ、赤血球造血に機能していることが示唆された。

D. 考察

新たに登録された症例のうち1例は*ALAS2*の変

異を認めたものの、他の2例は既知の原因遺伝子の変異を認めなかった。このうち1例は全エクソン解析にて*SLC39A8*遺伝子に変異を認めたが、この遺伝子が実際に鉄芽球性貧血の責任遺伝子かどうかは今後基礎的解析による裏付けが必要である。もう1例については既知の原因遺伝子の解析だけでなく、全エクソン解析においても変異遺伝子は見出されなかった。結果に示した通り、*ALAS2*遺伝子のエンハンサー領域の変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例も存在することから、全エクソン解析で有意な変異が認められない症例については全ゲノム解析もしくは既知の遺伝子の制御領域の変異解析を行う必要があるかもしれない。

*SLC39A8*以外に以前登録された症例で既知の原因遺伝子に変異が認められなかった症例において、全エクソン解析にて*APEX2*と*NUDVF1*という候補遺伝子が同定された。ともにその発現からミトコンドリアの生理機能にかかわる可能性がある。*APEX2*については、すでに遺伝子改変マウスが作成され、そのノックアウトにより免疫の異常が惹起されることが示唆されている。また、このマウスは貧血を呈することも確認されているが、赤血球造血については十分に解析されていない。現在、同マウスの供与を受け、解析を進めている。また*NUDVF1*については、ミトコンドリア膜蛋白質であることが明らかになっているのみであり、その機能は不明である。今後in vitroでの抑制実験などを通じ、造血における役割を明らかにする必要がある。

E. 結論

遺伝性鉄芽球性貧血症例においては、既知の原因遺伝子のcoding領域以外の転写調節領域に変異を認めるもの、臨床的には明らかに遺伝性鉄芽球性貧血であっても既知の原因遺伝子が認められないものなど、その遺伝学的背景は多様であり、全エクソン解析、全ゲノム解析は原因遺伝子の追及に有用であると思われる。本研究は希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の病態・疫学解明だけでなく、新たな鉄代謝遺伝子の同定につながる貴重な臨床研究であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kadirvel S, Furuyama K, Harigae H, Kaneko K, Tamai Y, Ishida Y, Shibahara S. The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability. *Exp Hematol*. 2012;40(6):477-486.
- 2) Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*. 2013 Jan;92(1):1-9.
- 3) Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T, Kobayashi R, Ishida H, Harigae H, Shibahara S. Identification of the novel erythroid-specific enhancer for ALAS2 gene and its loss-of-function mutation associated with congenital sideroblastic anemia. *Haematologica* 2013 Aug 9. (in press)
- 4) Fujiwara T, Ikeda T, Nagasaka Y, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tomosugi N, Harigae H. A low-molecular-weight compound K7174 represses hepcidin: Possible therapeutic strategy against anemia of chronic disease. *PLoS ONE* 2013;8:e75568.
- 5) Fujiwara T, Harigae H. Pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. *Pediatrics International*. 2013;55:675-679.
- 6) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LMO2 in human erythroid cells. *Exp Hematol*. 2013;41:1062-1076.
- 7) Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H.

Expression profiling of ETO2-regulated miRNAs in erythroid cells: possible influence on miRNA abundance. *FEBS Open Bio*. 2013;3:428-432.

2. 学会発表

- 1) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Expression profiling for discovering the role of LIM domain only 2 (LMO2) in erythroid cells. 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月, 京都).
- 2) Saito H, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of erythropoiesis by histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3 deazaneplanocin A (DZNep). 第74回日本血液学会学術集会 (2012年10月, 京都).
- 3) Fujiwara T, Saito H, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LMO2 (LIM-only protein 2) in erythroid cells. 第54回米国血液学会 (2012年12月, アトランタ).
- 4) Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of erythropoiesis by histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3 deazaneplanocin A (DZNep). 第54回米国血液学会 (2012年12月, アトランタ).
- 5) Fujiwara T, Saitoh H, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-Deazaneplanocin A (DZNep) on erythropoiesis. 第16回欧州血液学会 (2013年6月, ストックホルム).
- 6) Kobayashi M, Muto A, Itoh-Nakadai A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Iron deficient anemia involves reconfiguration of erythroid differentiation program orchestrated by heme receptor Bach1. 第16回欧州血液学会 (2013年6月, ストックホルム).
- 7) Okamoto K, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka

- Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of 5-aminolevulinic acid (ALA) on erythroid cells. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 8) Ikeda T, Fujiwara T, Nagasaka Y, Inoue A, Katsuoka Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Regulation of hepcidin transcription by K-7174. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 9) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Elucidation of the role of LIM domain only 2 (LMO2) in human primary erythroblasts. 第75回日本血液学会学術集会 (2013年10月, 札幌).
- 10) Fujiwara T, Ikeda T, Nagasaka Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tomosugi N, Harigae H. A low-molecular-weight compound K7174 represses hepcidin: Possible therapeutic strategy against anemia of chronic disease. 第55回米国血液学会 (2013年12月, ニューオリンズ).
- 11) Inoue A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. Exploring the mechanisms to reveal the contribution of LMO2 to the transcriptional regulation in human erythroblasts. 第55回米国血液学会 (2013年12月, ニューオリンズ).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究

Fanconi 貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究

研究分担者 矢部みはる（東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学 准教授）

研究要旨：DNA 架橋剤添加による染色体脆弱検査と骨髄不全症を含む臨床症状および京都大学放射線生物研究センターの高田穰研究室における FA 遺伝子のゲノムシーケンスより、日本人 FA の疫学が明らかになってきた。本邦で最も多い FANCA の検出においては Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法も有用である。FA 病態解明として行ってきた acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) の遺伝子型の解析では骨髄不全との強い相関が証明され、特に AA 群では生後早期より重症な血球減少と形態異常を呈する症例を認めた。

A. 研究目的

Fanconi 貧血 (FA) は、染色体不安定性と種々の身体異常と小児期に発症する骨髄不全、白血化や高発がんを特徴とする稀な遺伝性骨髄不全症であり現時点では遺伝的に異なる 16 種類の群に分類されるが、日本での遺伝子群の疫学や臨床像の実態は明らかではない。日本人の FA 遺伝子群の疫学解析を行い、骨髄異形成症候群・白血病などの血液悪性疾患や固形がんの臨床像やメカニズムについても検討を加える。

B. 研究方法

FA 遺伝子、FA における ALDH2 遺伝子および FA に対する検討を行った。

1. FA 遺伝子診断

1) 末梢血リンパ球への DNA 架橋剤添加による染色体脆弱検査、FANCD2 モノユビキチン化の障害と臨床症状を基本として、新規 FA 患者の各種サンプル（末梢血リンパ球、骨髄および皮膚線維芽細胞、骨髄細胞）につき試料保存を行う。新規症例に加え、東海大学に保存されている既知の遺伝子が同定されない FA 各種サンプル（末梢血リンパ球、骨髄および皮膚線維芽細胞、骨髄細胞）については小島班と連携した次世代シーケンスによるエクソーム解析を行い、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室にて変異の同定を行う。

2) Multiplex Ligation-dependent Probe

Amplification (MLPA) の導入を行い、FANCA の変異検出を上記検体のリンパ球および皮膚・骨髄線維芽細胞にて確認する。

2. FA における ALDH2 遺伝子解析

FA が確定された症例で、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室との共同研究で、アセトアルデヒドの分解酵素である ALDH2 遺伝子解析を Taqman PCR 法による検討を行う。

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を順守し、研究対象者に対する人権擁護を基本とし、インフォームドコンセントに基づいた科学的にも倫理的にも妥当な研究の計画と実施している。説明同意書には提供試料（血液、骨髄、皮膚）の確認項目、検体の使用および保存中止請求書類も加えた。また、平易な文面で記載された小児用の説明書も作成し、家族だけではなく患児の理解や同意を得る努力が行われている。

C. 研究結果

東海大学症例では、次世代シーケンスによるエクソーム解析を加えた総計 80 例の日本人 FA の解析を行った。FA 遺伝子のゲノムシーケンスより、35 例の FANCA と 20 例の FANCG 遺伝子の変異を京都大学放射線生物研究センターの高田穰研究室にて同

定した。FANCD1, FANCE, FANCP も各 1 例確認され、既知遺伝子が全く検出されなかった 6 例を含め、引き続き解析を行っている。欧米諸国に比較的多いとされる FANCC は 1 例も検出されていない。

MLPA 法を用いた 61 症例の検討では、36 例が FANCA シーケンスで A 群と断定され、そのうちの 24 例が A 群 MLPA 法にて片アレルまたは両アレル欠失の検出が可能であった (66.3%)。

京都大学放射線生物研究センターの高田穰研究室にて解析を行った日本人 FA 患者 75 人におけるアルデヒド代謝に関わる重要な酵素である *ALDH2* 遺伝子型の分布は、健常日本人の分布と差を認めなかった。骨髄不全は AA 群、GA 群、GG 群の順に早く発症し、有意差を認めた。特に AA 群の 5 症例では生後早期より重症な血球減少と形態異常を呈する症例を認めた。一部の深部臓器 (心、腎) の合併は有意に AA 群、GA 群に多かった。

D. 考察

FA の発症頻度、臨床症状や遺伝子変異は民族による差がみられ、日本人におけるデータの集積が必要であり、エクソーム解析等を用いた遺伝子解析は日本における FA の疫学の基盤になると推測される。本邦の FA 症例では染色体断裂のリバージョン・モザイクを含むモザイク例が多く遺伝子変異が末梢血では同定不可能な症例もあり、骨髄細胞や皮膚・骨髄線維芽細胞を含む解析を行うことにより、診断精度の向上が期待出来る。MLPA 法は線維芽細胞での検出も良好であり、既知の変異のみが対象となるものの、全 FA 患者の約 40% の症例 (A 群では 66%) で FANCA の少なくとも片アレル欠失が検出され、A 群と絞り込んでダイレクトシーケンス法に持ち込めるなど、診断の迅速化につなげることが出来、極めて有用と考えられた。

また、*ALDH2* などの FA 原因遺伝子とは異なる新しい視点から、骨髄不全との関連が証明され、病態の解明と新規治療につながることを期待される。

E. 結論

稀少遺伝性疾患である FA の遺伝子解析の体制が小島班と連携した次世代シーケンスによるエクソーム解析に基づき整ってきた。京都大学放射線生物研

究センターの高田穰研究室等との共同研究により日本人 FA 患者の原因遺伝子の種類や頻度、遺伝子異常と臨床病態との関連が明らかになりつつある。また *ALDH2* などの FA 原因遺伝子とは異なる新しい視点から、骨髄不全や発がんのメカニズムについても解析が進み、病態や新規治療の手がかりになることが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M and Yabe M. Variant *ALDH2* is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood* 2013;122: 3206-3209.
- 2) Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S and Yabe H. Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatric Transplant.* 2012;16:340-345.
- 3) Maekawa K, Yoshimitu M, Fujiwara H, Matushita K, Kawada H, Hamada H, Suzuki S, Uozumi K, Ohtsuka M, Hanada S, Yabe M, Yabe H and Arima N. Successful allo-HSCT with a minimal myeloablative conditioning regimen in an adult patient with Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47:159-160.
- 4) 矢部みはる. 遺伝性骨髄不全症候群における遺伝子解析と倫理的諸問題. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2013;50:418-420.
- 5) 矢部みはる. Fanconi貧血の診断と治療. *日本小児科学会雑誌* 2012;116:205-212.
- 6) 矢部みはる, 矢部普正. リバージョン・モザイク型Fanconi貧血の診断と臨床. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2012;49:251-255.
- 7) 矢部みはる. 第6章 先天性再生不良性貧血: Fanconi 貧血. *新しい診断と治療のABC* 72/

- 血液8 再生不良性貧血 最新医学社2012:190-197.
- 8) 小島勢二, 矢部みはる. 骨髄不全症候群 (特発性造血障害): 診断と治療の進歩: 先天性骨髄不全症候群. 日本内科学会雑誌2012;101:1977-1985.
- 9) 矢部みはる. Fanconi貧血. 知っておきたい内科症候群 南江堂 2012:113-1104.
- 10) 矢部みはる. Fanconi貧血. 血液症候群 (第2版) I 日本臨床社 2013;13-17.
- 11) 矢部みはる. 難治性貧血の診療ガイド: 先天性骨髄不全症候群: Fanconi貧血. 診療の参照ガイド 南江堂 2011:205-213.

2. 学会発表

- 1) Yabe M, Yabe H, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo k, Fukuura A, Mori T, Yoshida H, Ohtsuka Y, Shiomi M and Kato S. A fludarabine-based conditioning for alternative donor haematopoietic stem cell transplantation in inherited bone marrow failure syndrome. 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (April 2012, Geneva Switzerland).
- 2) Yabe M, Takahashi Y, Inagaki J, Koh K, Kawa K, Kato K, Sakamaki H, Atsuta Y, and Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia patients in Japan: An analysis of the registry data. 24th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium (September 2012, Denver, USA) .
- 3) Yabe M, Hira A, YabeH, Yoshida K, Ogawa S, Kojima S, Matsuo K and Takata M. Clinical interaction between Japanese Fanconi anemia patients and aldehydemetabolism. 第75回日本血液学会学術集(2013年10月, 札幌).
- 4) 矢部みはる. Fanconi 貧血の臨床診断アプローチ. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年12月, 横浜).
- 5) 矢部みはる. 先天性骨髄不全症候群における遺

伝子解析と倫理的諸問題. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会 (2012年12月, 横浜) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

遺伝性貧血の病態解明と診断法の確立に関する研究

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) の臨床データ解析

研究分担者 真部 淳（聖路加国際病院小児科 医長）

研究要旨：本研究の目的は、congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) の疾患像を明らかにすることである。CDA は先天性の赤血球系細胞の形成異常により、慢性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患である。平成 21 年度に全国の小児科専門医研修施設 (520 施設) 等を対象に 2000 年 1 月以降の症例を調査したところ 22 例の CDA 症例が把握された (回答率 69%)。それらの症例を対象として二次調査と遺伝子検索を行った。14 例について遺伝性解析を行い、2 例で *CDAN1* 変異が、また 1 例で *SEC23B* の変異が見つかった。この他に次世代シーケンサーを用いて解析を行ったところ、臨床的に CDA と診断された 1 例において通常は遺伝性橢円赤血球症で見られる *SPTA1* 遺伝子の変異がみられた。スクリーニングする集団を広げていき、実態を明らかにする必要がある。また、CDA の診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。我が国ではこれまで CDA の実態が十分把握されておらず、本研究により我が国における CDA の実態を明らかにし最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

従来行われている、日本小児血液学会疾患登録、中央診断事業をもとに、我が国における CDA の把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にすが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるため、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく一般小児科医にも協力してもらう。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

- ① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。
- ④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C. 研究結果

小児血液学会において多賀崇が以前行った CDA の全国調査ならびに今回の調査で新たに調査された CDA とその疑い症例を対象として、2 次調査と中央遺伝子診断を開始した。現在までに 18 例の検体が集まり、2 例で *CDAN1* の変異が、1 例で *SEC23B* の変異が見つかった。なお、次世代シーケンサーを用いた解析により、臨床的に CDA と診断された 1