

- Kobayashi M, Ohge H. Detection of *Mucor velutinosus* in a blood culture after autologous peripheral blood stem cell transplantation: a pediatric case report. *Medical Mycology Journal* 2014;55:E43-48.
- 60) Yasumura J, Wago M, Okada S, Nishikomori R, Takei S, Kobayashi M. A 2-year-old Japanese girl with TNF receptor-associated periodic syndrome: A case report of the youngest diagnosed proband in Japan. *Modern Rheumatology* 2014.
- 61) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Samukawa M, Kusunoki S, Kobayashi M. A pediatric case of peripheral polyneuropathy with IgM anti-GM1 antibody associated with a group a beta-hemolytic streptococcus infection. *Pediatric Neurology*. 2014;51:441-3.
- 62) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure* 2014. [Epub ahead of print]
- 63) 小林正夫, 川口浩史. 自己免疫性好中球減少症. *日本内科学会雑誌* 2014;103:1639-1644.
- 64) 溝口洋子, 小林正夫. 重症先天性好中球減少症の病態解析研究の進歩. *血液内科* 2014;68: 676-81.
- 65) 土居岳彦, 小林正夫. 小児血液疾患 よくわかる最新知見 好中球異常症の概要と診断の進め方. *小児科* 2014;55:1577-1583.
- 66) 岡田賢, 小林正夫. IL-21 シグナルはナイーブB細胞をIL-2感受性にして形質細胞に分化させる *血液内科* 2014;69:405-409.
- 67) 川口晃司, 内田佳子, 齋藤敦郎, 宮田憲二, 長谷川大一郎, 小坂嘉之, 岩田あや, 仁紙宏之, 小林正夫. 同種骨髄移植が奏功した新規ELANE遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症. *臨床血液* 2014;55:2294-2299.
- 68) Kunishima S, Nishimura S, Suzuki H, Imaizumi M, Saito H. *TUBB1* mutation disrupting microtubule assembly impairs proplatelet formation and results in congenital macrothrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2014;92:276-82.
- 69) Kuzmanović M, Kunishima S, Putnik J, Stajić N, Paripović A, Bogdanović R. Congenital thrombocytopenia with nephritis-the first case of MYH9 related disorder in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71:395-8.
- 70) Abe Y, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Yamamoto T, Kunishima S, Haginoya K. Bilateral periventricular nodular heterotopia with megalencephaly: a case report. *J Child Neurol*. 2014;29:818-22,2014.
- 71) Kunishima S, Kitamura K, Matsumoto T, Sekine T, Saito H. Somatic mosaicism in *MYH9* disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *Br J Haematol*. 2014;165:885-7.
- 72) Noris P, Biino G, Pecci A, Civaschi E, Savoia A, Seri M, Melazzini F, Loffredo G, Russo G, Bozzi V, Notarangelo LD, Gresele P, Heller P, Pujol-Moix N, Kunishima S, Cattaneo M, Bussel J, De Candia E, Cagioni C, Ramenghi U, Cagioni C, Fabris F, Balduini CL. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: Analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood* 2014;124:e4-e10.
- 73) Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, Caliskan U, Pecci A, Noris P, Srivastava A, Ward C, Kopp MC, Alessi MC, Bellucci S, Beurrier P, de Maistre E, Favier R, Hezard N, Hurtaud-Roux MF, Latger-Cannard V, Lavenu-Bombled C, Meunier S, Negrier C, Nurden A, Proulle V, Randrianaivo H, Fabris F, Platokouki H, Rosenberg H, Gargouri AF, Heller P, Karimi M, Balduini CL, Pastore A, Lanza F. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. *Hum Mut*. 2014;35:1033-45.
- 74) Abe Y, Kikuchi A, Kobayashi S, Wakusawa K, Tanaka S, Inui T, Kunishima S, Kure S, Haginoya K. Xq26.1-26.2 gain identified on

- array comparative genomic hybridization in bilateral periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:1221-4.
- 75) Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. The first two cases of *MYH9* disorders in Thailand: An international collaborative study. *Ann Hematol*. (in press)
- 76) Bottega R, Marconi C, Faleschini M, Baj G, Cagioni C, Pecci A, Pippucci T, Ramenghi U, Pardini S, Ngu L, Baronci C, Kunishima S, Balduini CL, Seri M, Savoia A, Noris P. *ACTN1*-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood* (in press)
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. Diamond-Blackfan 貧血の病態と診断 (ワークショップ). 第 24 回日本産婦人科新生児血液学会 (2014 年 6 月 13-14 日, 横浜).
- 2) 伊藤悦朗. ダウン症候群の造血異常 (教育講演). 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日, 大阪).
- 3) 土岐力, 伊藤悦朗. Insight into molecular mechanisms of pathology in Diamond-Blackfan Anemia (シンポジウム: Recent advance in genetic abnormalities of hereditary hematologic disorders). 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日, 大阪).
- 4) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Wang RN, Terui K, Sasaki S, Kudo, K, Sato T, Ito E. *ALDH2* polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日, 大阪).
- 5) Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H. Exploring potential usefulness of 5-aminolevulinic acid for X-linked sideroblastic anemia. 第 56 回米国血液学会 (2014 年 12 月, サンフランシスコ).
- 6) Inokura K, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythropoiesis: a potential link to ring sideroblast formation. 第 56 回米国血液学会 (2014 年 12 月, サンフランシスコ).
- 7) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. 第 19 回欧州血液学会 (2014 年 6 月, ミラノ).
- 8) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in monomac syndrome evolving into myelodysplasia and acute leukemia. 第 19 回欧州血液学会 (2014 年 6 月, ミラノ).
- 9) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole genome sequencing in MonoMAC syndrome evolving into MDS/AML. 第 76 回日本血液学会 (2014 年 10 月, 大阪).
- 10) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Role of GATA2 in the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. 第 76 回日本血液学会 (2014 年 10 月, 大阪).
- 11) Niikuni R, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tanaka T, Harigae H. Exploring the potential usefulness of 5-aminolevulinic acid (ALA) for

- sideroblastic anemia. 第 76 回日本血液学会 (2014 年 10 月, 大阪).
- 12) Yabe H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Kasai K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Kato K, Murata M, Suzuki R, Atsuta Y. Comparison of two doses of antithymocyte globulin in pediatric patients with aplastic anemia who received allogeneic bone marrow transplantation. **40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (April 2014, Mirano Italy).
 - 13) Yabe H, Tabuchi K, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Sakamaki H, Kaea K, Kanamori H, Mori S, Nagamura T, Murata M, Suzuki R, Kanda Y. Evaluation of cell dose to achieve engraftment in unrelated cord blood transplantation. **40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (April 2014, Mirano Italy).
 - 14) Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, Ohtsubo K, Fukumura A, Itosu M, Muroi K, Koh K, Kato S, Yabe H. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Japanese Fanconi anemia patients with myeloid malignancies. **40th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (April 2014, Mirano Italy).
 - 15) Yabe M, Hira A, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Miyashita M, Ohtsubo K, Matsuo K, Takata M. Infant Japanese Fanconi anemia patients with the ALDH2-AA Genotype. **26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium** (September 2014, Bethesda, USA).
 - 16) Yabe H, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Takakura H, yabe M. Persistent parvovirus B19 infection resulting in donor cell leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Fanconi anemia. **26th Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium** (September 2014, Bethesda, USA).
 - 17) Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizawa H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Identification of novel UBE2T mutations in Japanese Fanconi anemia patients. **37th Annual meeting of the molecular biology society of Japan** (2014年11月, 横浜).
 - 18) 高田穰. ファンconi貧血症と DNA 修復メカニズム. 第 36 回日本光医学・光生物学会シンポジウム (招待講演) (2014 年 7 月 25 日, 大阪).
 - 19) 高田穰. 遺伝性 DNA 修復異常疾患: 家族性乳がんとファンconi貧血. 日本家族性腫瘍学会 第 17 回家族性腫瘍セミナー (2014 年 8 月 24 日, 東大阪).
 - 20) 平明日香. 日本人ファンconi貧血患者では変異型 ALDH2 が骨髄不全の早期発症に関連する. 第 2 回ブルストル血液学アカデミー (2014 年 9 月 20 日, 京都).
 - 21) 平明日香, 吉田健一, 佐藤浩一, 嶋本顕, 田原栄俊, 胡桃坂仁志, 小川誠司, 高田穰, 矢部普正, 矢部みはる. 日本人ファンconi貧血患者における新規原因遺伝子 UBE2T の同定. 第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 25-27 日, 横浜).
 - 22) 高田穰, 勝木陽子, 佐藤浩一, 石合正道, 胡桃坂仁志. ファンconi貧血経路とそのキータンパク質 FANCD2 の機能解析. 第 37 回日本分子生物学会年会ワークショップ (2013 年 11 月 25-27 日, 横浜).
 - 23) 坂本裕貴, 大川沙織, 穀田哲也, 勅使河原愛, 飯島健太, 高田穰, 小松賢志, 田内広. 相同組換え修復の細胞周期依存性解析. 日本放射線影響学会第 57 回大会 (2014 年 10 月 1-3 日, 鹿児島).
 - 24) Takata M, Hira A, Yoshida K, Sato K, Shimamoto A, Tahara H, Kurumizaka H, Ogawa S, Yabe H, Yabe M. UBE2T is a novel FA gene identified in Japanese Fanconi anemia patients. **The 9th 3R Symposium** (17-21, November 2014, Gotemba).
 - 25) Takata M. Comprehensive analysis of Japanese Fanconi anemia (FA) patients has

- led to the identification of an E2 enzyme UBE2T as a novel FA gene. 日米修復会議 (2014年10月29日, 鳴門).
- 26) 高橋大介, 佐藤浩一, 平山恵美子, 高田穰, 胡桃坂, 仁志. DNA鎖間架橋除去におけるFAN1ヌクレアーゼの役割. 第87回日本生化学会大会 (2014年10月15-18日, 京都).
- 27) Kojima S. Role of rATG in treatment of AA. Educational Meeting : Role of Immunosuppressive therapy in treatment of Aplastic Anemia. (Apr. 26, 2014, Singapore).
- 28) Kojima S. Expert Meeting at Wuhan Union Hospital (Jul.15, 2014., Wuhan, China).
- 29) Kojima S. Expert Meeting at Wharton International Hotel (Jul.16, 2014, Wharton, China).
- 30) Kojima S. Hematology Expert Meeting (Jul.18, 2014, Guangzhou, China).
- 31) Kojima S. South China Hematology Summit (Jul.19, 2014, Guangzhou, China).
- 32) Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. 2013 International Forum on Bone Marrow Failure (Aug.16, 2013, Tianjin, China).
- 33) Muramatsu H, Takahashi Y, Nishikawa E, Sekiya Y, Kawashima N, Okuno Y, Narita A, Doisaki S, Irie M, Hama A, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr Virus-Associated Post-tasnsplant Lymphoproliferative Disease. The 19th congress of APBMT (Oct.16, 2014, Hangzhou, China).
- 34) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Yui S, Inokuchi, K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan. 56th ASH Annual Meeting (Dec.6 2014, San Francisco, USA).
- 35) Hasegawa D, Hirabayashi S, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Manabe A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting (Dec.6 2014, San Francisco, USA).
- 36) Hama A, Atsushi M, Hasegawa D, Nozawa K, Okuno Y, Irie M, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Central Morphology Review of Childhood Bone Marrow Failure in Japan. 56th ASH Annual Meeting (Dec.6 2014, San Francisco, USA).
- 37) Patel B, Huang D, Thota S, Przychodzen P, Sakaguchi H, Kojima S, Ogawa S, Sekeres M A, Makishima H, Jaroslaw P. Maciejewski. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) can be categorized by ancestral mutational events. 56th ASH Annual Meeting (Dec.6 2014, San Francisco, USA).
- 38) Utsugisawa T, Uchiyama T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Elevated red cell reduced glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. 56th ASH Annual Meeting (Dec.6 2014, San Francisco, USA).
- 39) Yoshida N, Yabe H, Kudo K, Kobayashi R, Yabe M, Inoue M, Miki M, Sakamaki H, Kato K, Kawa K, Suzuki R, Watanabe K, Kojima S. Outcomes of Stem Cell Transplantation with Fludarabine and Melphalan Conditioning for Children with Acquired Bone Marrow Failure: A Nationwide Retrospective Study. 56th ASH Annual Meeting (Dec.7 2014, San Francisco, USA).
- 40) Okuno U, Atsushi N, Muramatsu H, Yoshida K, Hama A, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Sakaguchi H, Doisaki S, Takahashi Y, Shiraishi, Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome sequencing reveals a paucity of somatic gene mutations in aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. 56th ASH Annual Meeting (Dec.8 2014, San

- Francisco, USA).
- 41) Narita A, Sekiya Y, Sakaguchi H, Nishio N, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, MD1*, Kamei M, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy by the combination of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and lymphocyte telomere length in children with aplastic anemia. **56th ASH Annual Meeting** (Dec.8 2014, San Francisco, USA).
- 42) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Doisaki S, Hama A, Wang X, Narita A, Kawashima N, Xu Y, Sakaguchi H, Takahashi Y, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Diagnostic Efficacy of Whole-exome sequencing in 250 patients with congenital bone marrow failure. **56th ASH Annual Meeting** (Dec.8 2014, San Francisco, USA).
- 43) Kawashima N, Okuno Y, Sekiya Y, Wang X, Xu Y, Narita, Doisaki S, Kamei M, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Generation of cell lines harboring SETBP1 Mutations By the Crispr/Cas9 System. **56th ASH Annual Meeting** (Dec.8 2014, San Francisco, USA).
- 44) 古山和道, 山下莉奈, 野村和美, 加藤恭丈, 久保田美子. 非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) の新たなヘム依存的分解機構. 第 87 回日本生化学会大会 (2014 年 10 月 15-18 日, 京都).
- 45) 山下莉奈, 久保田美子, 野村和美, 古山和道. 非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) のミトコンドリア内半減期調節におけるヘム結合モチーフの役割. 第 650 回岩手医学会例会 (2014 年 7 月 25 日, 盛岡).
- 46) 古山和道, 久保田美子. CRISPR/CAS9 システムを用いた 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS2) 遺伝子の赤芽球特異的エンハンサーの機能解析. 第 650 回岩手医学会例会 (2014 年 7 月 25 日, 盛岡).
- 47) 青木貴子, 市東正幸, 小倉浩美, 高橋秀弘, 岩井朝幸, 濱端隆行, 渡邊健一郎, 常松健一郎, 奥野友介, 村松秀城, 吉田健一, 宮野悟, 大賀正一, 小川誠司, 小島勢二, 菅野仁. 病因未確定の先天性溶血性貧血に対する全エクソーム解析. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 (2014 年 11 月 20 日, 東京).
- 48) 尾上佳子, 石谷健, 内山智貴, 青木貴子, 市東正幸, 川上和之, 松井英雄, 林和彦, 斎藤加代子, 菅野仁. イリノテカンによる重症下痢症を予測する PGx バイオマーカーとしての CYP2F1 遺伝子多型. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 (2014 年 11 月 20 日, 東京).
- 49) 神尾英則, 神尾孝子, 尾上佳子, 市東正幸, 青木貴子, 内山智貴, 亀岡信悟, 斎藤加代子, 菅野仁. テガフル・ウラシル投与による肝機能障害を予測する新規 PGx バイオマーカーの探索. 日本人類遺伝学会第 59 回大会 (2014 年 11 月 20 日, 東京).
- 50) Utsugisawa T, Uchiyama T, Ogura H, Aoki T, Ohara A, Ishiguro A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Elevated red cell reduced glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. **56th ASH Annual Meeting & Exposition** (2014 年 12 月 6 日, San Francisco, USA).
- 51) 市東正幸, 青木貴子, 槍澤大樹, 小倉浩美, 大賀正一, 岩井朝幸, 末延聡一, 伊藤悦朗, 奥野友介, 小島勢二, 小川誠司, 菅野仁. 原因不明先天性溶血性貧血症例の全エクソーム解析による膜骨格蛋白遺伝子変異の同定. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014 年 10 月 31 日, 大阪).
- 52) 菅野仁, 青木貴子, 市東正幸, 槍澤大樹, 小倉浩美. わが国における G6PD 異常症の現状. 第 76 回日本血液学会学術集会 (2014 年 10 月 31 日, 大阪).
- 53) 菅野仁. 新生児・乳児期に発症する先天性溶血性貧血の病因と診断. 第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 (2014 年 6 月 13 日, 横浜).
- 54) 槍澤大樹, 岡本好雄, 松田和樹, 久保田友晶,

- 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 今野マユミ, 小林博人, 小倉浩美, 菅野仁. 安全な CART の運用と適応拡大への新たな試み. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014 年 5 月 15 日, 奈良).
- 55) 岡本好雄, 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 今野マユミ, 槍澤大樹, 小林博人, 小倉浩美コナン間菅野仁. クリオプレシピテート製剤の院内調製と心臓血管外科手術への応用. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014 年 5 月 15 日, 奈良).
- 56) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 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, 小倉浩美, 菅野仁. 非溶血性輸血副作用発生状況と副作用報告回収率改善への取り組み. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014 年 5 月 15 日, 奈良).
- 57) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 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, 小倉浩美, 菅野仁. 当院における静注用免疫グロブリン (IVIg) の使用状況について. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2014 年 5 月 15 日, 奈良).
- 58) 槍澤大樹, 岡本好雄, 菅野仁. 安全な CART の運用と低温保存腹水を用いた適応拡大への新たな試み. 35 回日本アフェレシス学会学術集会ワークショップ (2014 年 9 月 27 日, 東京).
- 59) Utsunomiya A, Tsumura M, Ohno N, Miki M, Kawaguchi H, Nakamura K, Kobayashi M. Excessive Nitric Oxide production of CGD neutrophils induces the down-regulation of *NOS3* and *EDN1* expression in human endothelial cells. *The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition* (Dec 6 - 9, 2014, San Francisco, USA).
- 60) Mizoguchi Y, Okada S, Tsumura M, Hirata O, Minegishi S, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. *STAT1* gain-of-function in patients with chronic mucocutaneous candidiasis can be detected by the excessive phosphorylation of STAT1 in peripheral blood monocytes. *The 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition*, (Dec 6 - 9, 2014, San Francisco).
- 61) Hayakawa S, Maeno S, Ohno N, Okada S, Nishimura Y, Hayashidani M, Kobayashi M. Significant augmentation of regulatory T cells in early neonatal period. *16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies* (Oct 29 to Nov 1, 2014, Prague, Czech).
- 62) Mizoguchi Y, Furue A, Chijimatsu I, Miki M, Tomioka K, Konishi N, Ono A, Kawaguchi H, Nakamura K, Kobayashi M. Early elimination of Factor VIII inhibitor by ITI with high dose immunoglobulin in hemophilia A children. *WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA* (May 11-15, 2014, 2014 World Congress, Melbourne).
- 63) 遣田美貴, 菅野直希, 古谷麻衣子, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 小倉誠, 徳留悟朗, 細谷龍男, 横尾隆, 海渡健, 國島伸治. 腎障害の経過が緩徐な Epstein 症候群の 1 例. 第 111 回日本内科学会総会 (平成 26 年 4 月, 東京).
- 64) 國島伸治. 学術推進委員会 (SPC) シンポジウム 1 血小板減少の病態と分子メカニズム～最新の知見 *Molecular mechanisms for congenital macrothrombocytopenia*. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 26 年 5 月, 大阪).
- 65) 國島伸治, 北村勝誠, 西村智, 鈴木英紀, 今泉益栄, 齋藤英彦. 巨核球特異的 β 1-tubulin 異常は微小管構成阻害により胞体突起形成不全を来す. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 26 年 5 月 29 日, 大阪).
- 66) 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 國島伸治, 松下. 4. α -Storage Pool 病の 1 例. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 26 年 5 月, 大阪).
- 67) 岸本磨由子, 松田剛典, 築瀬正吾, 鈴木伸明, 池尻誠, 高木明, 國島伸治, 小嶋哲人, 直江知

- 樹, 丸山光生, 勝見章, 松下正. 遺伝子改変マウスを用いた small GTPase RhoF の機能解析. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 26 年 5 月, 大阪).
- 68) 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 林俊誠, 三原正大, 合田史, 内海英貴, 時庭英彰, 堀口淳, 國島伸治, 野島美久. HLA 抗体を有する血小板無力症の周術期止血管理. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 26 年 5 月 29, 大阪).
- 69) 松本多絵, 柳原剛, 吉崎薫, 土屋正巳, 高瀬真人, 益田幸成, 清水章, 國島伸治, 前田美穂, 伊藤保彦. 学校検尿を契機として MYH9 異常症の診断に至った一男児例. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会 (平成 26 年 6 月, 秋田).
- 70) 岡野聡美, 高瀬雅史, 井関憲一, 鳥海尚久, 金田眞, 國島伸治. R1165C 変異を確認した MYH9 異常症の 1 家系. 日本小児科学会北海道地方会第 290 回例会 (平成 26 年 6 月, 旭川).
- 71) Suzuki N, Kunishima S, Matsushita T. Mouse models of MYH9 disorders. 60th Annual Meeting of the SSC, International Society on Thrombosis and Haemostasis (June 2014, Milwaukee).
- 72) 國島伸治, 北村勝誠, 松本多絵, 関根孝司. MYH9 異常症の体細胞モザイク. 第 15 回日本検査血液学会学術集会 (平成 26 年 7 月, 仙台).
- 73) 國島伸治. 幹細胞技術の検査医学研究への応用. 第 33 回日本臨床検査医学会東海北陸支部例会 (平成 26 年 8 月, 名古屋).
- 74) Sirachainan N, Komwilaisak P, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. Identification of myosin heavy chain 9 (MYH9) disorders in children with macrothrombocytopenia: a result from two institutions in Thailand. 8th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (October 2014, Hanoi, Vietnam).
- 75) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. GT-like phenotype with macrothrombocytopenia induced by α IIB β 3 activating mutation in mice. 第 76 回日本血液学会総会 (平成 26 年 10 月, 大阪).
- 76) Kishimoto M, Matsuda T, Yanase S, Katsumi A, Suzuki N, Ikejiri M, Takagi A, Ikawa M, Kojima T, Kunishima S, Kiyoi H, Naoe T, Matsushita T, Maruyama M. RhoF promotes murine late B cell development: RhoF promotes murine marginal zone B cell development. 第 76 回日本血液学会総会 (平成 26 年 10 月, 大阪).
- 77) 安富素子, 國島伸治, 岡崎新太郎, 土田晋也, 鈴木孝二, 吉川利英, 谷澤昭彦, 大嶋勇成. 新規 ACTN1 変異による先天性巨大血小板性血小板減少症の 1 例. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (平成 26 年 11 月, 岡山).
- 78) 西村美穂, 伊藤早織, 中川慎一郎, 松尾陽子, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 松石豊次郎, 國島伸治. 発熱時の採血を契機として May-Hegglin 異常の診断に至った男児例. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (平成 26 年 11 月, 岡山).
- 79) Kiyomizu K, Kashiwagi H, Kunishima S, Banno F, Kato H, Morikawa Y, Tadokoro S, Kokame K, Honda S, Miyata T, Kanakura Y, Tomiyama Y. α IIB(R990W), a constitutive activating mutation of integrin α IIB β 3, knock-in mice show macrothrombocytopenia with impairment of platelet function. 56th American Society for Hematology Annual Meeting and Exposition (December 2014, San Francisco, USA).
- 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
該当なし

表1. 2006～2013年診断登録症例数

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	49
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	1
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0
Fanconi anemia	5	4	6	1	4	2	6	4
Diamond-Blackfan anemia	9	6	9	10	6	9	6	7
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4
Schwachman-Diamond syndrome	0	1	1	2	0	0	2	1
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	No data	1	0	0	1	0	0
Sideroblastic anemia	No data	No data	2	1	1	0	1	0
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	4
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	0
Cong. Spherocytosis	No data	·	·	·	54	49	26	32
Cong. Elliptocytosis	No data	·	·	·	2	1	1	2
G6PD deficiency	No data	·	·	·	5	5	3	1
PK deficiency	No data	·	·	·	0	0	0	0
Other erythrocyte enzyme def.	No data	·	·	·	2	0	0	0
Sickel cell disease	No data	·	·	·	1	1	0	0
Unstable hemoglobinopathy	No data	·	·	·	1	0	0	0
Thalasemia	No data	·	·	·	18	16	11	8
Other hemoglobinopathy	No data	·	·	·	0	0	0	1

1. (1)-3 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) の重症度分類

先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) の重症度分類 (平成 26 年度作成)

軽 症	輸血非依存性で薬物療法を必要としない
やや軽症	輸血非依存性だが、ステロイド以外の薬物療法を必要とする
中等症	ステロイド依存性
重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1 薬物療法とは、ステロイドの他シクロスポリンなどを含む。

注2 ステロイド依存性とは、ヘモグロビン濃度 8.0 ~10.0 g/dL を維持するのにステロイドの連日あるいは隔日投与が必要な場合とする。

注3 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2~8 週毎の輸血が必要な場合とする。

*鉄過剰症などの貧血治療に伴う臓器合併症は除く。

*DBAの症候としての奇形徴候に伴う臓器合併症は除く。

2. (4)-3 Congenital dyserythropoietic anemia の重症度分類

Congenital dyserythropoietic anemia の重症度分類 (平成 26 年度作成)

軽 症	赤血球輸血を受けたことがない
中等症	赤血球輸血を受けたことはあるが、現在は受けていない
重 症	定期的な赤血球輸血を必要とする

注1 定期的な赤血球輸血とは、ヘモグロビン濃度 8.0 g/dL を維持するのに 2~8 週毎の輸血が必要な場合とする。

*鉄過剰症などの貧血治療に伴う臓器合併症は除く。

3. (6)-1 Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の診断基準

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の診断基準 (平成 26 年度作成)

1. 臨床所見としては、好中球を主体とした血球減少、慢性下痢、発育不良を認める。
2. 骨髄不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 絶対数 1500/mL 未満の好中球減少 (間欠的あるいは慢性的；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
 - 2) 血球産生低下による血球減少 (貧血、血小板減少、汎血球減少；少なくとも 3 ヶ月間隔で 2 回)
3. 膵外分泌不全を認め、以下の一つ以上を満たす。
 - 1) 膵外分泌酵素低値
 - 3 歳未満でトリプシノーゲン低値
かつ/または
 - 3 歳以上で膵型アミラーゼ低値
 - 2) 画像 (超音波、CT、MRI) で小型あるいは脂肪の多い膵を認める。
 - 3) 便中脂質の増加 (72 時間収集)
4. 膵外分泌不全と骨髄不全の原因となる他疾患を除外する。^{注1)}
5. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 一等親に本症候群と診断された家族がいる。
 - 2) 骨格異常
 - 3) 行動異常
 - 4) 年齢別正常値と比較した MCV 高値 (ただし溶血や栄養不良等による他の原因によらない)
 - 5) ヘモグロビン F 高値
 - 6) 骨髄検査で白血病、骨髄異形成症候群、染色体異常のうち一つ以上に該当する。
 - 7) *SBDS* 遺伝子変異を両アリルに認める。
6. 診断に際しては、1、2 および 3 によって本症を疑い、4 によって他の疾患を除外し、5 によって診断をさらに確実なものとする。

注 1 膵外分泌不全と骨髄不全がみられる Pearson 症候群や Fanconi 貧血などの他の先天性骨髄不全症候群、嚢胞線維症といった膵外分泌不全の原因となる他の疾患を鑑別診断する。

4. (6)-3 Shwachman-Diamond 症候群の重症度分類

重症度分類 (平成 26 年度作成)

SDS では膵外分泌不全による症状は年齢が上がるにつれ改善することが多く、生命予後に最も関連するのは、骨髄不全の程度と骨髄異形成症候群・白血病への移行である。骨髄不全の重症度については、再生不良性貧血の重症度分類 (表) に準じる。また、骨髄異形成症候群から白血病に移行すると、非常に予後不良であるため、白血病を発症した場合、最も重症であるとする。

表. 再生不良性貧血の重症度分類

最重症	重症	やや重症	中等症	軽症
重症でかつ 好中球 < 200/ μ L	好中球 < 500/ μ L	好中球 < 1000/ μ L	好中球 < 1000/ μ L	
	血小板 < 2 万/ μ L	血小板 < 5 万/ μ L	血小板 < 5 万/ μ L	
	網赤血球 < 2 万/ μ L	網赤血球 < 6 万/ μ L	網赤血球 < 6 万/ μ L	
	上記 2 つ以上を満たし、 最重症でない	上記 2 つ以上を満たし、 定期的な輸血必要	上記 2 つ以上を満たし、 最重症、重症でない	中等症～ 最重症で ない

5. (7)-1 先天性好中球減少症の診断基準

先天性好中球減少症の診断基準（平成 26 年度作成）

1. 臨床所見としては、易感染性を認める。生後早期から化膿性感染症を反復し、重症・遷延化を示す。
 2. 生後早期から好中球絶対数（ANC）の減少（500/mL 以下）が持続しているか、ANC の減少が 3 か月以上観察される。多くは ANC が 200/mL 以下であり、単球増加、好酸球増加が認められることがある。ただし、周期性の場合には 3 週間隔で好中球減少（ANC 200/mL 以下）と単球増加がみられる。
 3. 好中球減少症を来たし得る他の疾患を否定できる。^{注 1)}
 4. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 家族歴を有する。
 - 2) 骨髄像は、前骨髄球あるいは骨髄球での成熟障害が認められる。全体的に顆粒球系細胞は低形成で、赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。
 - 3) 先天性好中球減少症にみられる遺伝子変異を有する（別表）。
 5. 診断に際しては、1 および 2 によって先天性好中球減少症を疑い、3 によって他の疾患を除外し、4 によって診断をさらに確実なものとする。
-

注 1)

- (i) 主として破壊の亢進によるもの：新生児同種免疫性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、脾機能亢進など
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、ビタミン B12・葉酸欠乏、再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、癌の骨髄転移など
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症など

別表 先天性好中球減少症の分類

疾患	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM番号
(a) 重症先天性好中球減少症1型 (SCN1) (ELANE変異)	好中球	骨髄細胞分化	MDS/白血病	AD	<i>ELANE</i>	202700
(b) SCN2 (GFI1欠損症)	好中球	骨髄細胞分化	B/Tリンパ球減少	AD	<i>GFI1</i>	613107
(c) SCN3 (Kostmann病)	好中球	骨髄細胞分化	高次脳機能・神経学的障害、MDS/白血病	AR	<i>HAX1</i>	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球、線維芽細胞	骨髄細胞分化、走化、活性酸素産生	先天性心疾患、泌尿生殖器奇形、内耳性難聴、体幹・四肢の静脈拡張	AR	<i>G6PC3</i>	612541
(e) SCN5	好中球、線維芽細胞	骨髄細胞分化、マイグレーション	髄外造血、骨髄線維化、腎肥大	AR	<i>VPS45</i>	615285
糖原病1b型	好中球、単球・マクロファージ	骨髄細胞分化、走化、活性酸素産生	空腹時血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症、肝腫大	AR	<i>G6PT1</i>	232220
周期性好中球減少症	好中球	分化	他の白血球、血小板の周期性変動	AD	<i>ELANE</i>	162800
X連鎖性好中球減少症/骨髄異形成症候群	好中球、単球・マクロファージ	有糸分裂	単球減少	XL, gain of function	<i>WAS</i>	300299
P14/LAMTOR2欠損症	好中球、リンパ球、メラニン産生細胞	核内体合成	低ガンマグロブリン血症、CD8T細胞障害活性低下、部分白子症、成長障害	AR	<i>ROBLD3/LAMTOR2</i>	610389
Barth症候群	好中球	骨髄細胞分化	心筋症、筋疾患、成長遅延	XL	<i>tafazzin (TAZ)</i>	302060
Cohen症候群	好中球	骨髄細胞分化	網膜症、発達遅延、顔面奇形	AR	<i>COH1</i>	216550
好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄細胞分化	皮膚萎縮症、白血球減少、MDS	AR	<i>C16ORF57</i>	613276
CSF3R変異	好中球 (好中球減少は軽度)	骨髄系細胞の成熟障害なし	G-CSFに反応なし	AR	<i>CSF3R</i>	
JAGN1変異	好中球	骨髄細胞分化	骨格系異常 (低身長), 歯牙形成異常	AR	<i>JAGN1</i>	

6. (7)-1 先天性好中球減少症の重症度分類

先天性好中球減少症の重症度分類（平成 26 年度作成）

軽 症から中等症 皮膚感染症、咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、
歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍、蜂窩織炎

重 症 肺炎、肺膿瘍、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、
中枢神経系感染症（比較的稀）

*好中球絶対数（ANC）の程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度が先天性好中球減少症の重症度となる。

*慢性好中球減少時に骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病への移行・進展は最重症合併症であり、造血幹細胞移植が必須となる。

*口内炎、歯肉炎/歯周病は、慢性感染症としてみられることが多い。

7. (8)-1 先天性血小板減少症の診断基準

先天性血小板減少症の診断基準（平成 26 年度作成）

1. 臨床所見として、出血症状を認める。出血症状は点状出血や紫斑などの粘膜出血が主であり、通常関節内出血は認めない。
 2. 生後早期から血小板数の減少（10 万/mL 以下）が持続する。ただし、10～14 万/mL と血小板減少が軽度のこともある。
 3. 血小板減少を来たし得る他の疾患を否定できる。^{注1)}
 4. 以下の所見があれば確実性が増す。
 - 1) 家族歴を有する。
 - 2) 各疾患特異的な特徴や検査所見を有する（別表）。
 - 3) 先天性血小板減少症にみられる遺伝子変異を有する（別表）。
 5. 診断に際しては、1 および 2 によって先天性血小板減少症を疑い、3 によって他の疾患を除外し、4 によって診断をさらに確実なものとする。
-

注 1)

- (i) 主として破壊の亢進によるもの：特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、SLE およびその類縁疾患、抗リン脂質抗体症候群、DIC、溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少症（TTP）、血球貪食症候群、HIV 感染症、Kasabach-Merritt症候群など
- (ii) 主として産生低下によるもの：薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、癌の骨髄転移など
- (iii) 産生の低下と破壊の亢進がともに関与しているもの：重症感染症など
- (iv) 他の先天性骨髄不全症：Fanconi 貧血、Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症など

別表1 先天性血小板減少症の分類

血小板サイズ 疾患	特徴	検査所見	遺伝形式	原因遺伝子	OMIM番号
小型血小板					
Wiskott-Aldrich症候群	免疫不全、湿疹	白血球WASP低下	X連鎖性	WAS	301000
X-連鎖性血小板減少症	免疫不全を伴わない	白血球WASP低下	X連鎖性	WAS	313900
正常大血小板					
常染色体優性遺伝性血小板減少症 (THC2)	急性白血病へ移行	血小板α顆粒減少	常染色体優性	ANKRD26	188000
急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症	急性骨髄性白血病へ移行	血小板ミオシンIIB蛋白発現	常染色体優性	RUNX1	601399
先天性無巨核球性血小板減少症	巨核球減少、骨髄不全症へ移行	MPL遺伝子解析	常染色体劣性	MPL	604498
橈骨欠損を伴う血小板減少症	橈骨欠損、成長に従い血小板数正常化	橈骨欠損	常染色体劣性	RBMSA	274000
橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症	橈骨尺骨癒合	橈骨尺骨癒合	常染色体優性	HOKA11	605432
チトクロームC異常症 (THC4)	巨核球/血小板のアポトーシス	CYCS遺伝子解析	常染色体優性	CYCS	612004
大型血小板					
MYH9異常症	白血球封入体、アルポート症状	白血球ミオシンIIA蛋白局在異常、腎炎、難聴、白内障	常染色体優性	MYH9	
May-Hegglin異常	明瞭な白血球封入体、アルポート症状合併は低頻度				155100
Sebastian症候群	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状合併は低頻度				605249
Fechtner症候群	明瞭な白血球封入体、アルポート症状を合併				153640
Epstein症候群	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状を合併				153650
Bernard-Soulier症候群	出血傾向	リストセチン凝集欠如、血小板GPIb/IX発現欠如	常染色体劣性	GP1BA, GP1BB, GP9	231200
DiGeorge症候群/口蓋心顔面症候群	副甲状腺機能低下、低カルシウム血症、先天性新奇形	FISHによる22q11.2欠失	常染色体優性	22q11.2欠失 (GP1BB)	188400/192430
GPIIb/IIIa異常症	軽度出血傾向	血小板GPIIb/IIIa発現低下、恒常的活性型GPIIb/IIIa	常染色体優性	ITGA2B, ITGB3	187800
ACTN1異常症		血小板大小不同、ACTN1遺伝子解析	常染色体優性	ACTN1	615193
2B型von Willebrand病		リストセチン凝集亢進、von Willebrand因子高分子マルチマー欠如、血小板凝集塊	常染色体優性	VWF	613554
灰色血小板症候群	骨髄線維症へ移行	血小板電子顕微鏡解析	常染色体劣性	NBEAL2	139090
関節拘縮-腎機能障害-胆汁鬱滞症候群	灰色血小板を伴う		常染色体劣性	VPS33B, VIPAS39	208085
GFI1B異常症	灰色血小板、貧血を伴うことがある	GFI1B遺伝子解析	常染色体優性	GFI1B	187900
TUBB1異常症	巨核球胞体突起形成不全	血小板β1-tubulin局在	常染色体優性	TUBB1	613112
Paris-Trousseau/Jacobsen症候群		巨大血小板α顆粒、FISHによる11q23欠失	常染色体優性	11q23欠失 (FLI1)	188025/147791
X-連鎖性巨大血小板性血小板減少症		赤血球造血異常(サラセミア様貧血)	X連鎖性	GATA1	300367/314040
FLNA異常症	脳室周囲異所性灰白質	血小板filanin A発現	X連鎖性	FLNA	300049
シトステロール血症	黄色腫、動脈硬化	有口赤血球、血清脂質異常	常染色体劣性	ABCG5, ABCG8	210250

8. (8)-3 先天性血小板減少症の重症度分類

重症度分類 (平成 26 年度作成)

軽 症	血小板数 5 万/mL 以上
やや軽症	血小板数 2 万/mL 以上 5 万/ml 未満
中等症	血小板数 2 万/mL 未満
重 症	血小板数 1 万/mL 未満

*ただし、出血症状は血小板減少の程度とは必ずしも一致せず、疾患によっては血小板数の低下が軽度あるいは正常でも重篤な出血症状を呈することがある。

II. 分担研究報告

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

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。稀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、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、新たに 2 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出し、登録・解析を行った。

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し、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立させ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」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。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

本年度の一例目の新規症例は 2012 年生まれの女児、家族歴なし。生後 3 ヶ月頃より赤血球の系統のみの低下を来しており、赤血球輸血依存状態であった。明らかな外表奇形は認めず。これまでの精査から、①再生不良性貧血は血球形態から否定的、②サラセミア・Diamond-Blackfan 貧血も否定的、③溶血所見無し、④染色体検査は正常核型、であった。さらに、末梢血検査から小球性貧血、フェリチン高値、骨髄検査にて環状鉄芽球を認めているため、鉄芽球性貧血の診断目的で本調査研究に登録された。現在、本人及び両親の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析を施行中である。

二例目は 2014 年生まれの男児、家族歴なし。出生後より汎血球減少あり、骨髄検査を行ったところ、赤芽球中の環状赤芽球比率 68% を認めたため、Pearson 疑いとして本調査研究に登録となった。登録時点では臍臓症状・神経筋症状無し。本人の末梢

血液細胞を用いた解析の結果、従来 Pearson 症候群で報告のある領域のミトコンドリア DNA 欠損を認めため (GeneBank Accession No. NC_012920 の Position: 8483-13459 に渡る計 4977bp の欠損)、Pearson 症候群に伴う鉄芽球性貧血を考えた。現在、他症状出現の有無も含めて経過観察中である。

D. 考察

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 19 例登録され、うち 79%は *ALAS2* の異常を認め、一方、欧米で多い *SLC25A38* 遺伝子変異など既知の遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は認められなかった (Ohba et al. *Ann Hematol* 2013)。従って、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子には人種差・地域差がある可能性が示唆された。しかしながら、症例数が少なくまだ結論は得られていない。二例目の症例は生後間もなく汎血球減少を認め、Pearson 症候群の診断に至った。遺伝性鉄芽球性貧血は、その原因遺伝子の機能の多様性から、XLSA 以外は幼少児期より貧血以外に神経・筋・内分泌器など他の臓器に異常を認める場合が多く、また、貧血自体も重症であることが多いため、実際に遺伝性鉄芽球性貧血であったものの、診断がついていない症例が多く存在する可能性を検証する必要がある。そのためには、小児科医との連携が重要であると考えられた。

E. 結論

今回、新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出した。変異未同定の症例については、新規変異遺伝子の解析を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H. Effect of 5-aminolevulinic acid on erythropoiesis: a preclinical in vitro characterization for the treatment of congenital sideroblastic anemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;454:102-108.

- 2) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Kanehira M, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Haematologica* 2014;99:1686-1696.
 - 3) Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K. Heme metabolism and anemia. *Rinsho Ketsueki* 2014;55:729-734.
 - 4) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in GATA-2 deficiency evolving into myelodysplasia and acute leukemia. *Ann Hematol.* 2014;93:1515-1522.
 - 5) Fujiwara T, Saitoh H, Inoue A, Kobayashi M, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. 3-Deazaneplanocin A (DZNep), an inhibitor of S-adenosyl-methionine-dependent methyltransferase, promotes erythroid differentiation. *J Biol Chem.* 2014;21:8121-8134.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H. Exploring potential usefulness of 5-aminolevulinic acid for X-linked sideroblastic anemia. 第 56 回米国血液学会 (2014 年 12 月, サンフランシスコ).
 - 2) Inokura K, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythropoiesis: a potential link to ring sideroblast formation. 第 56 回米国血液

- 学会 (2014年12月, サンフランシスコ). 該当なし
- 3) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. 第19回欧州血液学会 (2014年6月, ミラノ). 3. その他 該当なし
- 4) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariyai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in monomac syndrome evolving into myelodysplasia and acute leukemia. 第19回欧州血液学会 (2014年6月, ミラノ).
- 5) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariyai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole genome sequencing in MonoMAC syndrome evolving into MDS/AML. 第76回日本血液学会 (2014年10月, 大阪).
- 6) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Role of GATA2 in the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. 第76回日本血液学会 (2014年10月, 大阪).
- 7) Niikuni R, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tanaka T, Harigae H. Exploring the potential usefulness of 5-aminolevulinic acid (ALA) for sideroblastic anemia. 第76回日本血液学会 (2014年10月, 大阪).

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

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

ファンconi貧血の臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 准教授）

研究要旨：Fanconi 貧血（FA）は DNA 修復欠損を基盤に、種々の身体異常と小児期発症の骨髄不全や白血化を特徴とする遺伝性疾患である。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により、東海大学における総計 82 例の日本人 FA につき検討した。同時に日本人 FA 患者 78 人の ALDH2（アセトアルデヒドの分解酵素）遺伝子解析も共同で行い、骨髄不全は AA 群、GA 群、GG 群の順に早く発症し、特に AA 群は生後早期より重症な血球減少と形態異常を呈した。33 例の MDS/白血化 FA の移植症例について解析し、不応性貧血の段階で移植を行えば、再生不良性貧血と同等の成績が得られることが示唆された。

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る。臨床症状は一樣ではなく、原因遺伝子も現在では 16 という多数の遺伝子が同定されている。日本人の FA 遺伝子群の疫学解析を行い、骨髄不全症、骨髄異形成症候群・白血病などの造血器腫瘍や固形がんの臨床像に基づき診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

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と、日本人に最も高頻度に検出される *FANCA* の Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) を併用し、臨床症状を基本として FA のスクリーニングを行い、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。京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室にて解析された FA 遺伝子と *ALDH2*（アセトアルデヒドの分解酵素）の遺伝子変異を合わせて検討した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を順守し、インフォームドコンセントに基づいた倫理的にも科学的にも妥当な研究計画として実施した。「ファンconi貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が継続申請として承認されている。

C. 研究結果

東海大学における次世代シーケンスによるエクソーム解析を加えた総計 82 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、37 例の *FANCA* と 20 例の *FANCG* 遺伝子の変異を京都大学放射性生物研究センターの高田穰研究室にて同定した。*FANCB*, *FANCD1*, *FANCE*, *FANCP* も確認され、既知遺伝子が全く検出されなかった症例のうち、2 例において新規遺伝子である可能性があり、解析中である。

MLPA 法を用いた 63 症例の検討では、38 例が *FANCA* シーケンスで A 群と断定され、そのうちの 26 例が A 群 MLPA 法にて片アレルまたは両アレルの検出が可能であった（68%）。