

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

研究代表者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）

研究要旨： 主要な先天性骨髄不全症には、先天性赤芽球癆（DBA）、Fanconi 貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、congenital dyserythropoietic anemia（CDA）、Shwachman-Diamond syndrome（SDS）、先天性角化不全症（DKC）、先天性好中球減少症（SCN）、先天性血小板減少症（CTP）の 8 疾患がある。本研究班は、8 つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当した。本研究では、発症数が少なく共通点の多いこれらの 8 疾患の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進した。先天性骨髄不全は、稀少疾患であるため、症例を効率的に集積できなければ研究の進展は困難である。このため、海外との共同研究を視野に入れた先天性骨髄不全の WEB 登録システムの構築を行った。これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行った。先天性骨髄不全の中で最も症例が多い DBA は、約半数が原因遺伝子不明であるため、遺伝子診断が不可である。このため、新規のバイオマーカーが求められていた。我々は、赤血球還元グルタチオン濃度が優れた DBA の新たなバイオマーカーとなり、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性値を組み合わせることで、診断確度が格段に高まることを明らかにした。アルデヒド代謝酵素である ALDH2 の多型が、FA の臨床像との強い関連がみられることを見出した。特に、ALDH2 酵素活性の欠損をもたらす多型が骨髄不全の進行を強く促進した。これらの結果は、FA 患者の骨髄における病態の本質に強い示唆を与え、また、将来の治療法開発への道を開くものと言える。稀少疾患である先天性造血不全症は、診断から治療まで一貫した登録システムの確立、長期フォローアップ体制と最良の治療法の提供までのガイドライン作成が重要である。本年度は、これまで診断基準が未策定であった 3 疾患（SDS、SCN、CTP）の診断基準の作成および重症度分類がなかった 5 疾患（DBA、CDA、SDS、SCN、CTP）の重症度分類を作成した。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部准教授
真部 淳：聖路加国際病院医長
小島勢二：名古屋大学大学院医学系研究科教授
菅野 仁：東京女子医科大学教授
高田 穰：京都大学放射線生物研究センター教授
浜口 功：国立感染症研究所部長
大賀正一：山口大学大学院医学系研究科教授
小原 明：東邦大学医療センター大森病院教授
照井君典：弘前大学医学部附属病院講師
古山和道：岩手医科大学教授
多賀 崇：滋賀医科大学講師

小林正夫：広島大学大学院医歯薬保健学研究院教授
渡邊健一郎：静岡県立こども病院科長
金兼弘和：東京医科歯科大学准教授
國島伸治：国立病院機構名古屋医療センター室長
山口博樹：日本医科大学准教授
剣持直哉：宮崎大学教授

【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師
倉光 球：国立感染症研究所研究員
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教
下村麻衣子：山口大学大学院医学系研究科助教
市村卓也：山口大学大学院医学系研究科診療助教

A . 研究目的

わが国における実態が不明であった先天性骨髄不全症においても、平成 21 年度以降、8 疾患（先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan anemia:DBA）、Fanconi 貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、congenital dyserythropoietic anemia（CDA）、先天性角化不全症（DKC）、Shwachman-Diamond syndrome（SDS）、先天性好中球減少症（SCN）、先天性血小板減少症（CTP））が、厚労省難治性疾患克服研究事業に採択され、全国疫学調査、臨床データの収集、遺伝子解析が行われ、実態が明らかにされつつある。本研究申請では、共通点の多いこれらの 8 疾患の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進する。これまでの班研究により、DBA では通常のシーケンスでは同定出来ない既知の原因遺伝子の片アレル欠失が約 10%も存在することが明らかになった（Blood 2012）。新規原因遺伝子 *RPS24* と *RPL27* も同定した。さらに、新規バイオマーカーとして赤血球還元グルタチオン（GSH）を同定し、赤血球アデノシンデアミナーゼ（eADA）活性と組み合わせることにより診断精度を向上させることを見出した。FA では、アルデヒド代謝酵素 ALDH2 酵素活性の欠損をもたらす多型が骨髄不全の進行を強く促進することが明らかになった（Blood 2013）。CTP でも、新規原因遺伝子 *ACTN1* の同定に成功した（Am J Hum Genet, 2013）。しかし、DBA、FA、DKC などの約 50%で原因遺伝子が不明である。さらに、DBA と臨床診断された症例が遺伝子解析により DKC と確定診断されるなど遺伝子診断が正確な診断のために必須な症例が複数存在することが明らかとなった。このため、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行う。平成 26 年度は、遺伝子診断の結果も含めて、国際共同研究を視野に入れた共通のデータベースを基にした先天性造血不全の WEB 登録システムの構築を行う。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、より正確な先天性造血不全の実態の把握を行い、エビデンスに基づいた診断基準の改定、重症度分類の確立、診断・治療ガイドラインを策定する。

B . 研究方法

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い先天性造血不全症の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進する。本研究班は、8 つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点（DBA（伊藤）、SA（張替）、FA（矢部・高田）、CDA（小島・真部）、DKC（小島、山口）、SDS（渡邊）、SCN（小林）、CTP（國島））は、疫学調査、臨床データおよび検体の収集、遺伝子診断のための既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当する。研究代表者（伊藤）が、DBA の研究を担当するとともに研究全体を統括する。平成 26 年度は、遺伝子診断の結果も含めて、国際共同研究を視野に入れた共通のデータベースを基にした先天性造血不全の登録システムの構築を行う。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、より正確な先天性造血不全の実態の把握を行い、エビデンスに基づいた診断基準の改定、重症度分類の確立、診断・治療ガイドラインを策定する。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

平成 26 年度

a. 疫学調査

本年度は、先天性造血不全の 8 疾患について治療成績も含めた疫学調査を行い、詳細な疫学情報を収集する（小原、大賀、張替、矢部、多賀、真部、小島、渡邊、小林、國島）。

b. 中央診断

先天性造血不全症の疑い例が発生すると、日本小児血液・がん学会の登録システムを用いて疾患登録が行われる。末梢血や骨髄血塗抹標本を名古屋大学（小島）と聖路加国際病院（真部）で中央診断し、先天性造血不全症が強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な診断を行う。既に、この 4 年間で 1,000 例の造血不全症の診断が行われ、その 10%以上が先天性造血不全であった。

c. バイオマーカーによるスクリーニング

DBA の疑い症例では、新規バイオマーカーである赤血球 GSH と eADA 活性を同時測定し、SVM 法による判別式による判定を行う（菅野）。DKC の疑い症例では Flow FISH 法による血球

テロメア長のスクリーニングを行う(小島)。

d. 遺伝子診断

遺伝子診断のため、原因遺伝子の解析を直接シーケンス法あるいは次世代シーケンサーを用いたターゲット・シーケンス法あるいは全エクソンシーケンスで行う。すなわち、各症例より抽出したゲノム DNA を超音波破砕により断片化し、試料を識別する 6 塩基の Barcode 配列を付与したのち、12 試料を混合し、常法に従って液相ハイブリダイゼーションにより全エクソン配列を濃縮した。得られた混合試料を Illumina 社 HiSeq2000 シーケンサーにより平均読み取回数 200 回を目標として全エクソン配列、対象遺伝子領域の解析を行った。アミノ酸置換を生じる翻訳領域の一塩基変異 (single nucleotide variants; SNVs) および欠失・挿入配列から SNP データベースおよび 1000 personal genome データベースに登録済みの SNP を除去したのち、家族内罹患者と陰性コントロール(非罹患同胞や両親)の全エクソン解析データとを比較検討することにより、責任変異の候補となる SNV 原因遺伝子の候補を絞り込み、必要に応じて全ゲノムリシーケンスを併用しつつ、機能的な推定と併せて、新規原因遺伝子の同定を試みた。

DBA 症例では、上記に加え、定量的 PCR 法と SNP アレイで RP 遺伝子の欠失を解析する。

FA 症例については、高レベルのモザイク症例も多く、特にリンパ球にリバーション・モザイクを起こし、遺伝子変異が末梢血では同定不可能な症例もあるため、変異が同定されない場合は骨髓細胞や皮膚・骨髓線維芽細胞を用いた解析も行う(矢部・高田)。また、通常の直接シーケンス法では既知の原因遺伝子の欠失を検出できないため、DBA 研究班が開発した定量的 PCR 法と SNP アレイあるいは Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) を用いて片アレル欠失の有無を解析する(浜口および各研究拠点)。

SA 症例で、ALAS2 遺伝子第 1 イントロンに存在する赤芽球特異的エンハンサーに変異を有する家系が存在することを明らかにした。診断

を確定するためにゲノム編集技術により赤芽球系培養細胞の ALAS2 遺伝子のエンハンサー部分に変異を導入し、実際にヘム生合成量が低下するかどうかを解析する。

e. 症状に影響する modifier 遺伝子の同定

FA と DBA が確定された症例について、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(高田、伊藤)。今年度はさらに、FA 追加症例での ALDH2 遺伝子型検索を行った。また、AA 型 FA 児の母親の遺伝子型も検索の対象とした。

f. 疾患登録データベースの構築

得られた症例の臨床情報や遺伝子解析の結果も含めて、共通のデータベースを基にした先天性造血不全の登録システムの構築を行う。海外との共同研究を視野に入れ、中国、韓国、インドの血液専門医とアジアにおける先天性造血不全の WEB 登録システムの構築を計画している。既に、このためのデータシートは作成済みである(小島、小原、大賀、伊藤)。

g. 診療ガイドラインの作成

得られた情報は、データベースを構築し(小原、大賀)、各疾患の研究班の診断システムの構築および治療ガイドラインの作成に役立てる。移植プロトコールを含む治療ガイドラインを作成する(伊藤、大賀、真鍋、矢部、小島)。

平成 27 年度

正確な診断に基づくデータの収集と観察研究を継続することにより、より正確な先天性造血不全の実態を把握し、先天性造血不全の登録システムに情報を収集する。収集された情報を基に、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS 委員会と連携を取りながら、より多くのエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類、診断・治療ガイドラインの策定・改正を行う。なお、治療ガイドラインは造血幹細胞移植のプロトコールを含む実用的なものを策定する(伊藤、張替、大賀、真部、矢部、渡邊、小林、國島、小島)。

(倫理面への配慮)

日本小児血液・がん学会として行う疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究としてすでに学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。中央診断事業についても、患者検体の匿名化を図る。検体の採取にあたっては、患者および家族から事前に十分な説明を行い、文書による同意を得る。各疾患の遺伝子解析については、ヒトゲノム遺伝子解析研究指針に従い、患者および家族に事前に十分な説明を行い、文書による同意を得たのち連結可能匿名検体として研究を遂行する。患者および家族に対して不利益が生じる場合には、いつでも同意の撤回は可能である。既知の責任遺伝子に関しては、倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) 疫学調査と中央診断

2006～2013年診断登録症例数を表に示す(表1)。

- a. 疾患登録(一次調査)症例:2013年診断症例は小児血液学会会員230施設の92%に相当する212施設が登録した。非腫瘍性血液疾患は毎年1,200～1,300症例であり、血小板異常症が最多であった。表に挙げた造血障害疾患(溶血性貧血を除く)は総計730例で、そのうち特発性再不貧は毎年50～56例とほぼ一定した症例数であった。診断は日本小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。
- b. Diamond-Blackfan 貧血:DBA 症例は7年間で62例、特発性赤芽球ろう40例が登録された。
- c. 2008～2013年の期間の鉄芽球性貧血は5例、congenital dyserythropoietic anemiaは3例であった。いずれも極めて稀である。
- d. 本研究班の活動は2014年日本小児血液・がん学会総会で発表され、学会員への小児期造血障害疾患に関する啓発活動も盛んである。
- e. Fanconi 貧血に対する造血幹細胞移植の成績
骨髄異形成症候群や急性白血病を発症した33例の造血幹細胞移植では、移植後3年生存率は約68%であった。白血病10症例の移植後3年生存率は30%以下で極めて不良であったが、不応性貧血12例では約90%と再生不良性貧血と同等

の成績が得られた。造血細胞移植に関しては、小児ドナーの有効性と安全性の検討を行い、同胞105症例のうちFA患者ドナー11例においても有効性と安全性が確認された。

- f. 疾患登録データベースの構築:共通のデータベースを基にした先天性造血不全のWEB登録システムの構築を行った。

2) バイオマーカーによるスクリーニング

DBAはリボソーム機能不全によって発症する先天性芽球癆である。我々は、平成22年度から始まった研究班において、赤芽球系細胞における最も重要な抗酸化物質である赤血球還元型グルタチオン(GSH)がDBAの新規バイオマーカーであることを同定した。赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)とGSHを同時に検討することで、遺伝子検査により確定診断し得たDBA症例と同一家系内非罹患者の識別を可能とする判別式を得た。今年度は更に、症例数を積み重ねることで判別式の有用性を再検討した。また、新たにDBA疑い3症例を検討し、臨床診断および従来の診断基準との相関について検討を加えた。その結果、eADA/GSHを用いた判別式結果はeADA単独の評価に比して、家族歴・先天奇形を伴わないDBA症例の診断率を向上することが明らかになった。

3) 遺伝子診断

- a. DBA
DBAの原因遺伝子として10種類のリボソームタンパク(RP)遺伝子(*RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL35a*, *RPL26*)と*GATA1*遺伝子が知られている。最近我々は、新規原因遺伝子*RPS27*および*RPL27*を同定した(Wang et al. Br J Haematol 2014)。DBAの遺伝子診断を効率的に行うために、次世代シーケンサー(MiSeq)を用いてこれらの13遺伝子を一度に解析するターゲットシーケンスのシステムを開発した。この方法では、新たな原因遺伝子を容易に追加できる。

本年度は、このシステムを用いて新規32家系の遺伝子診断を行った。この結果、16例にRP

遺伝子の変異を検出した。次に、ターゲットシーケンスを行っても原因遺伝子が不明な 16 家系について、SNP アレイで RP 遺伝子の大欠失を検索した後、他の先天性骨髄不全症候群を除外するために全エクソン解析を行った。SNP アレイ解析では、今回検索した症例には、RP 遺伝子の大欠失は検出されなかった。また、Fanconi 貧血等の他の先天性造血不全を示唆する遺伝子変異も検出されなかった。しかし、これまでに報告のない新規原因候補遺伝子 *RPS15A* (スプライス変異: c.G213A) を 1 家系 3 例に見出した。変異のみられた 3 例 (本人、姉、母) はいずれも罹患者であり、非罹患者である父には変異は検出されなかった。次に、末梢血単核球より total RNA を抽出し、それを鋳型として cDNA を合成して RT-PCR を行い、*RPS15A* (c.G213A) がスプライス変異であることを確認した。

b. FA

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* の変異も確認され、既知遺伝子が全く検出されなかった症例のうち、2 例において新規原因候補遺伝子が見つかり、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%)。

ALDH2 は、飲酒等の外因性、体内代謝による内因性のアセトアルデヒドを主な基質とし、アルデヒド代謝に関わる重要な酵素である。日本、韓国、中国において高頻度に変異型アレル (ここでは正常活性のものを G 型、活性のないものを A 型とする) が見出される。すなわち、ホモで A 型を持つ個人では酵素活性が消失し、ヘテロの GA 型でもドミナントネガティブ効果により活性が 2~4 割に低下し、飲酒後の顔面紅潮、

頻脈などの原因となることが知られている。この酵素の活性と FA 表現型の関係をヒトにおいて明らかにするため、昨年度 64 例の日本人 FA 患者において、*ALDH2* 遺伝子型を決定し報告した。GG 型、GA 型、AA 型は、それぞれ 36、25、3 例であった。今年度これに追加して、もう 2 例の AA 型患者が見つかり、合計 5 例となった。

これらの AA 型症例は全例、生下時ないし生後まもなく血液学的異常を認め、GG 型、GA 型とは全く異なる経過をとった。1 例は、重症再生不良性貧血、残り 4 例は MDS として発症した。また、全例臓器の奇形を伴っていた。5 例のうち 4 例で母親の *ALDH2* 遺伝子型の検索の同意が得られた。マウスとは全く異なり、2 例の母親は AA 型、2 例は GA 型という結果であった。

骨髄異形成症候群や急性白血病を発症した 33 例の造血幹細胞移植では移植後 3 年生存率は約 68% であった。白血病 10 症例の移植後 3 年生存率は 30% 以下で極めて不良であったが、不応性貧血 12 例では約 90% と再生不良性貧血と同等の成績が得られた。造血細胞移植に関しては小児ドナーの有効性と安全性の検討を行い、同胞 105 症例のうち FA 患者ドナー 11 例においても有効性と安全性が確認された。

c. SA

本年度の 1 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なかった。これまでの精査から、再生不良性貧血は血球形態から否定的、サラセミア・Diamond-Blackfan 貧血も否定的、溶血所見無し、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。

2 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。登録時点では膝臓症状・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。

昨年度は、*ALAS2* 遺伝子第 1 イントロンに赤芽球特異的エンハンサーが存在することを見出し、遺伝性鉄芽球性貧血患者において同部に変異を有する家系が存在することを明らかにして報告した。その際、プロモーターアッセイなどの方法により、エンハンサーの変異が *ALAS2* のプロモーター活性を低下させることを明らかにしたが、診断を確定するためには、同部の変異により実際に赤芽球内におけるヘム合成量が低下することを示す必要がある。本年度は、近年広く用いられつつあるゲノム編集技術により赤芽球系培養細胞の *ALAS2* 遺伝子のエンハンサー部分に変異を導入し、実際にヘム合成量が低下するかどうかを明らかにすることを試みた。

赤芽球系培養細胞である K562 細胞を用い、ゲノム編集技術としては LifeTechnologies 社の GeneArt CRISPR/Cas9 システムを用いた。このシステムはガイド RNA と Cas9 nuclease を同じベクターから発現させる方法により、一種類のベクターを細胞内に導入するのみで、ゲノム DNA の目的部分を切断することができる。その後、切断部の修復が起こる際に同部のゲノム DNA にランダムな欠失や塩基の挿入が起こるため、高頻度に変異が導入されるシステムである。ガイド RNA の配列としては、ヒト *ALAS2* 遺伝子第 1 イントロンのエンハンサー配列、その中心となる GATA1 結合配列の近傍の配列とした。このようにして作成した *ALAS2* intron1 enhancer editing 用ベクター (以下、pCRISPR-*ALAS2*int1GATA) を Nucleofector (ロンザジャパン株式会社) を用いて K562 細胞に導入し、限界希釈法によりクローニングを

行った。その後、Survayor Assay (Transgenomic 社) により変異が導入されていると予想されるクローンを選択し、最終的に *ALAS2* エンハンサー部分を PCR 法により増幅した後に塩基配列を決定し、変異が導入されているクローンを選択した。このようにして *ALAS2* エンハンサーに変異が導入されたクローン (変異 K562 細胞) を選別し、それらから total RNA を抽出し、*ALAS2* mRNA の発現量を Real Time PCR 法により野生型 K562 細胞と比較した。また、ヘモグロビン染色によりヘモグロビン陽性細胞の割合を算出した。Nucleofector による K562 細胞への pCRISPR-*ALAS2*int1GATA (プラスミド) 導入高率は非常に良好で、限界希釈によりクローニングした後も約 50% 程度のクローンで目的の部位の変異が確認された。また、それぞれのクローンの変異導入部位における変異のタイプをシーケンスにより検討したところ、多くは欠失で、数塩基から 30 塩基程のものが大半を占めた。それ以外に一部では数塩基の挿入も認められた。また、今回の検討では過半数の変異導入クローンで両方のアレルに異なる変異が導入されており、変異導入の効率も非常に良好であった。これらのクローンの中から両方のアレルに変異が導入されたクローンを選択して *ALAS2* mRNA 量を Real Time PCR 法により野生型の K562 細胞と比較したところ、比較した全ての変異導入クローンで *ALAS2* mRNA の発現が低下しており、また、これらの変異導入クローンにおいては野生型と比較してヘモグロビン陽性率も低下していた。以上の結果より、*ALAS2* 遺伝子第 1 イントロンの赤芽球特異的エンハンサーの変異が、SA の原因であることが明らかになった。

d. CDA

CDA と診断され同意を得た症例について遺伝子診断を行った。20 例中 4 例に遺伝子変異を確認し、3 例では型の責任遺伝子 *CDAN1* の変異 (2 例が (P1129L) 1 例が (P185fs) ex12 (N598S)) を認めた。1 例では variant 型の責任遺伝子 *KLF1* の変異 (E325K) を認めた。

既知の責任遺伝子変異が認められなかった症例について、次世代シーケンスによるエクソームシーケンスを行った。その結果、12例中4例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。2例が *SPTA1* の変異((R28H)(Y2280C)(W2172X))であり、1例が *G6PD* の変異(V424L)であり、1例が *ANK1* の変異(R935X)であった。

e. SCN

今回、初回の造血幹細胞移植で拒絶され、広島大学病院で再移植として骨髄移植を施行した4症例について検討を行った。

4症例とも *ELANE* 変異例で、末梢血液検査骨髄像所見から診断がなされ、一部重症感染症を経験していた。3例がすでにG-CSFによる治療が行われていたため、MDS/AMLへの進展前に造血幹細胞移植が必要と判断され、移植が施行されていた。すべての症例が拒絶されたために、当院紹介時には慢性好中球減少症を呈していた。再度遺伝子検査を行い、*ELANE* 変異を確認した。

血縁1例、非血縁3例で前処置はFlu、CY、Mel、TBIに十分量のATGを使用した免疫抑制効果の高いレジメンを選択した。4症例とも生着は速やかであり、症例2を除いて、生着後は100%ドナータイプの完全キメラの状態を維持し、移植後1~6年経過するが通常の日常生活を過ごしている。症例2は、生着後3か月頃からドナータイプ細胞の減少を認めたため、DLIを施行した。4回のDLI後にGrade IIのGVHDを認めたが、免疫抑制剤と生物学的製剤の使用でコントロール可能であった。

f. 先天性血小板減少症

本年度(平成26年4月~平成27年1月現在)は、15例の先天性血小板減少症を疑う症例を解析し、MYH9異常症7例、Bernard-Soulier症候群ホモ接合体2例・ヘテロ接合体1例、2B型von Willebrand病1例、gray platelet症候群1例が診断に至り、3例は確定診断されなかった。

MYH9異常症についてはタイ国との共同研究を進め、多数の症例収集を行っている。Bernard-Soulier症候群については、世界的コン

ソーシアムを結成し、遺伝子異常と臨床症状との関連性を示し、重症度分類を行った。

4) 診断基準と重症度分類の確立・改定

本年度は研究計画に従って、診断基準と重症度分類の確立・改訂を行った。以下に、今後の目標と達成状況を記載した。

・目標

(1) 先天性赤芽球癆(Diamond-Blackfan 貧血)

1. 診断基準の改訂(平成27年10月まで)
2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
3. 重症度分類の策定(平成26年12月まで)
4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
5. 診療ガイドラインの改訂(平成27年10月まで)
6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)

(2) Fanconi 貧血

1. 診断基準の改訂(平成27年10月まで)
2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
3. 重症度分類の改訂(平成27年10月まで)
4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
5. 診療ガイドラインの改訂(平成27年10月まで)
6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)

(3) 遺伝性鉄芽球性貧血

1. 診断基準の改訂(平成27年10月まで)
2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
3. 重症度分類の改訂(平成27年10月まで)
4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)
5. 診療ガイドラインの改訂(平成27年10月まで)
6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認(平成28年3月まで)

(4) Congenital dyserythropoietic anemia

1. 診断基準の改訂(平成27年10月まで)

2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 3. 重症度分類の策定（平成26年12月まで）
 4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 5. 診療ガイドラインの改訂（平成27年10月まで）
 6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
- (5) 先天性角化不全症
1. 診断基準の改訂（平成27年10月まで）
 2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 3. 重症度分類の改訂（平成27年10月まで）
 4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 5. 診療ガイドラインの改訂（平成27年10月まで）
 6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
- (6) Shwachman Diamond syndrome
1. 診断基準の策定（平成26年12月まで）
 2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 3. 重症度分類の策定（平成26年12月まで）
 4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 5. 診療ガイドラインの策定（平成27年10月まで）
 6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
- (7) 先天性好中球減少症
1. 診断基準の策定（平成26年12月まで）
 2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 3. 重症度分類の策定（平成26年12月まで）
 4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 5. 診療ガイドラインの策定（平成27年10月まで）
 6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
- (8) 先天性血小板減少症
1. 診断基準の策定（平成26年12月まで）
 2. 診断基準の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 3. 重症度分類の策定（平成26年12月まで）
 4. 重症度分類の小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
 5. 診療ガイドラインの策定（平成27年10月まで）
 6. 診療ガイドラインの小児血液・がん学会での承認（平成28年3月まで）
- 達成状況
- (1) 先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan 貧血）
1. 達成見込み（平成27年10月）
 2. 達成見込み（平成28年3月）
 3. **達成済み（平成26年12月）（表2）**
 4. 達成見込み（平成28年3月）
 5. 達成見込み（平成27年10月）
 6. 達成見込み（平成28年3月）
- (2) Fanconi 貧血
1. 達成見込み（平成27年10月）
 2. 達成見込み（平成28年3月）
 3. 達成見込み（平成27年10月）
 4. 達成見込み（平成28年3月）
 5. 達成見込み（平成27年10月）
 6. 達成見込み（平成28年3月）
- (3) 遺伝性鉄芽球性貧血
1. 達成見込み（平成27年10月）
 2. 達成見込み（平成28年3月）
 3. 達成見込み（平成27年10月）
 4. 達成見込み（平成28年3月）
 5. 達成見込み（平成27年10月）
 6. 達成見込み（平成28年3月）
- (4) Congenital dyserythropoietic anemia
1. 達成見込み（平成27年10月）
 2. 達成見込み（平成28年3月）
 3. **達成済み（平成26年12月）（表3）**
 4. 達成見込み（平成28年3月）
 5. 達成見込み（平成27年10月）
 6. 達成見込み（平成28年3月）
- (5) 先天性角化不全症
1. 達成見込み（平成27年10月）

2. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
3. 達成見込み (平成 27 年 10 月)
4. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
5. 達成見込み (平成 27 年 10 月)
6. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
- (6) Shwachman Diamond syndrome
 1. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 4)**
 2. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 3. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 5)**
 4. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 5. 達成見込み (平成 27 年 10 月)
 6. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
- (7) 先天性好中球減少症
 1. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 6)**
 2. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 3. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 7)**
 4. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 5. 達成見込み (平成 27 年 10 月)
 6. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
- (8) 先天性血小板減少症
 1. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 8)**
 2. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 3. **達成済み (平成 26 年 12 月) (表 9)**
 4. 達成見込み (平成 28 年 3 月)
 5. 達成見込み (平成 27 年 10 月)
 6. 達成見込み (平成 28 年 3 月)

D. 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は 2006 年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また、同学会形態中央診断事業は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして、高い精度で新規症例が診断されている。全数把握疫学研究は、遺伝性貧血以外の疾患も同時に収集しており、これらを統合した疾患データベースを構築することで、各疾患の相対頻度も明らかになる。

小児期造血障害疾患の病態解明、診断法や治療開発には疾患遺伝子情報や詳細な臨床情報、追跡情報の収集 (二次調査・追跡調査) が必要である。今回、学会疾患登録事業で収集された一次調査情報データベースが整った事で詳細データを含む「小児造血障

害」データベース構築の基盤が整った。次年度は、「小児造血障害」データベース特異的な調査項目を順次整理する。その際には、海外の同様のデータベースと比較検討できる共通基本項目を海外との情報交換で調査整備する必要がある。

臨床的に使用しやすい診断基準・重症度分類が作成できたと考えられる。この診断基準により、本邦での先天性造血不全症の診断率が向上し、より多くの患者が正確な診断を受けることが期待される。

従来診断基準では、今回解析した 3 例中 1 例は非 DBA、2 例は非古典的 DBA と診断された。いずれも家族歴が無く、先天奇形の存在も無いことから、eADA 活性が診断に重要な症例と考えられる。しかし、eADA 活性単独では診断基準により DBA が否定された今回のようなケースにおいて、新規バイオマーカーである GSH を併用した判別式は DBA の診断に極めて有用と考えられる。この結果が新規バイオマーカーによる偽陽性結果で無いことを明らかにするためには、網羅的な遺伝子検査結果を用いた DBA の診断および他の骨髄不全症候群の否定が極めて重要と考えられた。

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、日本人における疫学解析が必要である。エクソーム解析等を用いた遺伝子解析は従来の方法では検出できなかった変異確定させることができ、今後も重要な解析法となり、日本における FA の疫学の基盤になると推測される。MLPA-A を用いた方法は、既知の変異のみが対象となるものの、極めて有用であった。

FA に対する本邦での fludarabine を前処置に用いた造血細胞移植の成績は良好であり、骨髄形成症候群に進展した症例では白血病に移行する前に移植を施行することが重要である。HLA 一致の同胞間移植の成績は良好であるが、同胞の FA を否定することが大切である。

日本人 FA 患者における ALDH2 遺伝子型の解析から、骨髄不全を中心とした FA の病態にアルデヒド代謝が大きな役割を果たすことがますます確実となる結果が得られた。造血幹細胞における内因性のアルデヒドが DNA を障害し、その修復が不十分になることで、幹細胞に DNA 障害が蓄積し、p53 発現などの DNA 損傷応答が引き起こされると考えられる。

さらに今後、基礎研究としては、ヒトの血液幹細胞における ALDH サブタイプの発現などを確認していく必要が考えられる。また、臨床研究としては他の血液疾患や家族性乳がんにおける *ALDH2* 遺伝子型の役割についても検証が必要と思われる。

マウスとは違い、FA 児の母親に *ALDH2* の AA 型が高頻度に存在することは驚きである。種が異なることによる違いではあるが、これをどう説明するか、今のところ十分な知見はない。ヒトの AA 型はマウスのノックアウトに比せば、いくらかの酵素活性が残るはずであるが、マウスではヘテロでも胎児が維持できないということなので、それでは説明できない。他の *ALDH* 酵素活性、分布、体内のアルデヒド代謝など様々な要因が寄与する可能性があり、解明には今後の研究が必要である。

今後、患者の治療への展開として、食物中飲料中のアルデヒド量が減らせないか、内因性アルデヒド産生のメカニズム解明と制御法の開発、*ALDH2* 酵素活性の活性化剤の応用等が考えられる。*ALDH2* 活性化剤については、急性アルコール中毒を対象に治験開始が近いと聞いている（私信）。また、FA 原因遺伝子とは異なる新しい視点から *ALDH2* 遺伝子型による骨髄不全症の重症度の検討も必要と思われる。我々の解析結果は特異な重症型 FA の存在を確立し、FA 患者の骨髄不全における病態の本質に強い示唆を与え、また、将来の治療法開発への道を開くものと言える。また、FA 患者のマネジメントに出生早期の *ALDH2* のジェノタイピングが有用である可能性がある。

コード領域の変異がタンパク質の機能に与える影響を明らかにすることは、そのタンパク質の機能の評価方法が確定している場合にはそれほど困難ではないと考えられる。一方、タンパク質の機能が明らかでない場合、あるいは機能が明らかであってもその評価の方法が確立していない場合には、遺伝子変異が同定されたとしても、それが疾患の原因になりうるかどうかを判定することは非常に困難である。実際、近年の次世代シーケンサーの進歩により全てのタンパク質のコード領域の配列を明らかにするエクソーム解析が盛んに行われるようになり、家族歴等から遺伝性と推定されていても原因が不明であった症例で新たな候補遺伝子が次々に同定されつつあ

り、現在これらの遺伝子変異がどのように当該疾患の発症に関与するのかについて更なる検討が行われている。また、次世代シーケンサーの更なる改良とコストの低減により、エクソーム解析によっても原因遺伝子が明らかにならない症例については全ゲノム解析が行われる可能性も高まっている。このような場合、プロモーター部分やイントロン部分の変異、さらには遺伝子と遺伝子の間の領域における変異なども多数同定される様になると予想されることから、バイオインフォマティクスを駆使して候補となる変異を絞り込んだとしても、その候補の変異がどのように疾患の発症と関与するのかを明らかにするのは非常に困難であると予想される。今回我々は、近年盛んに用いられるようになりつつあるゲノム編集システムを用いて培養細胞のゲノムの特定の領域に変異を導入することにより、イントロン領域の変異が内在性遺伝子の発現制御に関与している可能性が高いことを示した。今回導入し得たのは、非特異的な欠失・挿入変異であり、患者のゲノム DNA で同定された変異とは異なる点や、ゲノム編集システムにより他の遺伝子へ非特異的な変異が導入された可能性など、今後解決して行かなければならない問題は多数存在しているが、内在性の遺伝子の発現調節を直接観察できるメリットは大きいと思われる。従って、今回行ったのと同様の方法は、遺伝性鉄芽球性貧血のみならず、様々な遺伝性疾患家系において、網羅的な検索により同定された遺伝子変異と疾患との関連を明らかにするために有用である可能性は高いと考えられる。

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。2 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、*XLISA* 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。

CDA 疑いとされた症例は 20 例中、既知の責任遺伝子の変異を認めた症例は 3 例のみであった。その原因としては、CDA の鑑別が困難であること、日本人に特有な CDA の病型の存在する可能性が挙げられる。次世代シーケンスによる解析で、溶血性貧血の原因遺伝子の変異を複数例に認めた。この事実は、CDA と溶血性貧血の鑑別が困難であることを示唆し、貧血鑑別における遺伝子診断の重要性が再確認された。

近年、先天性血小板減少症の中で大型 / 巨大血小板を有する先天性巨大血小板症の病因病態解析は進んでいる。本年度は、我々が独自に確立中である先天性巨大血小板症の系統的鑑別診断解析により 15 例を解析し、12 例 (80%) の症例で確定診断が得られた。MYH9 異常症は 7 例 (46.7%) と最も高頻度に診断された。MYH9 異常症の診断率は末梢血塗抹標本を用いたミオシン免疫蛍光染色の確立により向上した。MYH9 異常症 7 例中、1 例では難聴を、3 例では腎炎の合併を認めた。Bernard-Soulier 症候群については、2 例のホモ接合性患者では重度の血小板減少症と重篤な出血症状を認めたが、ヘテロ接合性患者では中等度の血小板減少症を認めたのみであった。高頻度の MYH9 異常症と Bernard-Soulier 症候群では、今までに集積した遺伝子解析データと臨床情報を共に解析することにより重症度分類の確立と診療ガイドライン作成策定が可能であり、他の頻度の低い疾患については来年度も症例収集を重ねることで疾患の把握を目指す。

E . 結論

先天性骨髄不全は、稀少疾患であるため、症例を効率的に集積できなければ研究の進展は困難である。このため、海外との共同研究を視野に入れた先天性骨髄不全の WEB 登録システムの構築を行った。

これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症

例の把握と検体収集を行った。

先天性骨髄不全の中で最も症例が多い DBA は、約半数が原因遺伝子不明であるため、遺伝子診断が不可能である。このため、新規のバイオマーカーが求められていた。我々は、赤血球還元グルタチオン濃度が優れた DBA の新たなバイオマーカーとなり、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性値を組み合わせることで、診断確度が格段に高まることを明らかにした。

アルデヒド代謝酵素である ALDH2 の多型が、FA の臨床像との強い関連がみられることを見出した。特に、ALDH2 酵素活性の欠損をもたらす多型が骨髄不全の進行を強く促進した。これらの結果は、FA 患者の骨髄における病態の本質に強い示唆を与え、また、将来の治療法開発への道を開くものと言える。

稀少疾患である先天性造血不全症は、診断から治療まで一貫した登録システムの確立、長期フォローアップ体制と最良の治療法の提供までのガイドライン作成が重要である。本年度は、これまで診断基準が未策定であった 3 疾患 (SDS、SCN、CTP) の診断基準の作成および重症度分類が無かった 5 疾患 (DBA、CDA、SDS、SCN、CTP) の重症度分類を作成した。

F . 健康危険情報

該当せず

G . 研究発表

- 論文発表
 - 1) Wang R, Yoshida Y, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanazaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E*. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan Anemia. **Br J Haematol**. 2015;168(6):854-864.
 - 2) Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T,

- Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. **Nat Commun.** 2014;5:4770.
- 3) Ono R, Hasegawa D, Hirabayashi S, Kamiya T, Yoshida K, Yonekawa S, Ogawa C, Hosoya R, Toki T, Terui K, Ito E, Manabe A. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and GATA1 mutations in phenotypically normal children. **Eur J Pediatr.** 2014. [Epub ahead of print]
 - 4) Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, Horibe K, Nagai JI, Goto H, Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. **Genes Chromosomes Cancer** 2014;53(11):902-10.
 - 5) Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, Doisaki S, Xu Y, Muramatsu H, Yoshida N, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Nakamura K, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. **Haematologica** 2014;99(8):1312-6.
 - 6) Horino S, Sasahara Y, Sato M, Niizuma H, Kumaki S, Abukawa D, Sato A, Imaizumi M, Kanegane H, Kamachi Y, Sasaki S, Terui K, Ito E, Kobayashi I, Ariga T, Tsuchiya S, Kure S. Selective expansion of donor-derived regulatory T cells after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with IPEX syndrome. **Pediatr Transplant.** 2014 Feb;18(1):E25-30.
 - 7) Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, Nishimura T, Sadahira K, Fukuda K, Okano H, Nakauchi H, Morita Y, Matsumura I, Kudo K, Ito E, Ebihara Y, Tsuji K, Harada Y, Harada H, Okamoto S, Nakajima H. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. **Leukemia** 2014;28(12):2344-54.
 - 8) 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** 2014;99(2):252-61.
 - 9) 張替秀郎, 藤原亨, 古山和道. ヘム代謝と貧血. **臨床血液** 2014;55(7):p729-734.
 - 10) 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.
 - 11) Kamata, 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 differentiate on of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Haematologica** 2014;99:1686-1696.
 - 12) Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K. Heme metabolism and anemia. **Rinsho Ketsueki** 2014;55:729-734.
 - 13) 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.
- 14) 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.
 - 15) Yabe M, Morimoto T, Shimizu T, Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Kato S, Yabe H. Feasibility of marrow harvesting from pediatric sibling donors without hematopoietic growth factors and allotransfusion. **Bone Marrow Transplant.** 2014;49(7):921-6.
 - 16) Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. **Int J Hematol.** 2014;100(2):171-9.
 - 17) Kato M, Yoshida N, Inagaki J, Maeba H, Kudo K, Cho Y, Kurosawa H, Okimoto Y, Tauchi H, Yabe H, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K. Salvage allogeneic stem cell transplantation in patients with pediatric myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. **Pediatr Blood Cancer.** 2014;61(10):1860-6.
 - 18) Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, Yabe H, Kato S, Shimada T, Mason RW, Orii KE, Fukao T, Orii T, Tomatsu S. Impact of Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Therapy on Growth in Patients with Hunter Syndrome. **Mol Genet Metab Rep.** 2014;1:184-196.
 - 19) Sato Y, Kurosawa H, Fukushima K, Okuya M, Yabe H, Arisaka O. Necessary stem cell transplantation using myeloablative therapy for myelodysplastic syndrome with progression of genotypic abnormalities and TP53 dysfunction in a young adult. **Pediatr Transplant.** 2014;18(7):E255-7.
 - 20) Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, Kudo K, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. **Haematologica** 2014;99(12):1784-91.
 - 21) Goto H, Kaneko T, Shioda Y, Kajiwarra M, Sakashita K, Kitoh T, Hayakawa A, Miki M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inukai T, Kato C, Sakamaki H, Yabe H, Suzuki R, Kato K. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2015;62(1):148-52.
 - 22) Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. **Br J Haematol.** 2014 Oct 10. [Epub ahead of print]
 - 23) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, Tanaka A, Yabe H, Mason RW, Montañó AM, Orii KE, Orii KO, Fukao T, Orii

- T, Tomatsu S. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. **Mol Genet Metab.** 2014 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 24) Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, Inagaki J, Yoshida N, Sakashita K, Kakuda H, Yabe H, Kurosawa H, Kudo K, Manabe A; Japanese Pediatric Myelodysplastic Syndrome Study Group. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. **Int J Hematol.** 2014 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 25) 矢部普正 . Fanconi貧血 . 小児科 2014;55(11): 1559-1564.
- 26) Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, Muramatsu H, Takahashi Y, Natsume J, Kojima S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. **Am J Med Genet A.** 2014;164A(4):998-1002.
- 27) Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. **Br J Haematol.** 2014; 166(5):758-766.
- 28) Hasegawa S, Imai K, Yoshida K, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Morio T, Mizutani S, Takagi M. Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. **J Neurol Sci.** 2014 15;340 (1-2):86-90.
- 29) Honda Y, Tsuchida M, Zaike Y, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukaemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Paediatric Haematology/Oncology. **Br J Haematol.** 2014;165(5):682-687.
- 30) Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, Chinen Y, Wang X, Kojima S. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder. **Pediatr Blood Cancer.** 2014 Oct 4. [Epub ahead of print]
- 31) Ismael O, Shimada A, Elmahdi S, Elshazley M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada M, Yamashita Y, Horide K, Kojima S. RUNX1 mutation associated with clonal evolution in relapsed pediatric acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22). **Int J Hematol.** 2014;99(2):169-174.
- 32) Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, Muramatsu H, Ohara A, Kosaka Y, Yang W, Kim HK, Zhu X, Kojima S. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. **Haematologica** 2014; 99(4):664-671.
- 33) Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A, Takahashi H, Hori H, Taki T, Inoue M, Hayashi Y, Horibe K, Tsuchida M, Kojima S, Oda M, Ohara A. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. **Br J Haematol.** 2014;166(2):295-298.
- 34) Kawashima N, Ito Y, Sekiya Y, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Irie M, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Choreito formula for

- BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Oct 23. [Epub ahead of print]
- 35) Kawashima N, Narita A, Wang X, Xu Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Kojima S. Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2014 Sep 11. [Epub ahead of print]
- 36) Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Kudo K, Yoshida N, Watanabe K, Muramatsu H, Takahashi Y, Inoue M, Koh K, Inagaki J, Okamoto Y, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Kojima S. Bloodstream infection after stem cell transplantation in children with idiopathic aplastic anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014;20(8):1145-1149.
- 37) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. **J Leukoc Biol.** 2014 Apr;95(4):667-676.
- 38) Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H. Dual roles for the telomeric repeats in chromosomally integrated human
- 39) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-term parvovirus B19 infections with genetic drift after cord blood transplantation complicated by persistent CD4+ lymphocytopenia. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2014;36(1):e65-68.
- 40) Ueda S, Sakata N, Muramatsu H, Sakaguchi H, Wang X, Xu Y, Kojima S, Yamaguchi T, Higa T, Takemura T. Clinical course of juvenile myelomonocytic leukemia in the blast crisis phase treated by acute myeloid leukemia-oriented chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Int J Hematol.** 2014 Jul 22. [Epub ahead of print]
- 41) 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.** 2014;93(5):747-752.
- 42) Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolueang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, Kanno H, Tachavanich K, Bejrachandra S, Saipin J, Juntharaniyom M, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Songdej D, Babbs C, Gibbons RJ, Philipsen S, Higgs DR. Mutations in Kruppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression. **Blood** 2014;123(10):1586-95.
- 43) Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, Kazuma K, Gulshan M, Nagai Y, Takatsu K, Konno K, Tobe K, Kanno H, Nakagawa T. Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. **J Biol Chem.** 2014;289(21):14796-811.
- 44) Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, Kanno H, Takei M. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. **BMC Res Notes.** 2014;11(7):137.

- 45) 守屋友美 (東京女子医科大学 輸血・細胞プロセス シング部), 岡本好雄, 小林博人, 松田和樹, 久保田友晶, 緒方康貴, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 青木貴子, 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, 小倉浩美, 菅野仁. ABO血液型不適合腎移植におけるアルブミン製剤の必要性. **日本輸血細胞治療学会誌** 2014;60(4):521-526.
- 46) 岡本好雄, 槍澤大樹, 小林博人, 小倉浩美, 菅野仁. 自己血漿製剤という観点から見たCART. **日本アフェレシス学会** 2014;33(3):178-184.
- 47) Sato K, Ishiai M, Takata M, Kurumizaka H. Defective FANCI binding by a Fanconi anemia-related FANCD2 mutant. **PLoS One**. 2014;9(12):e114752.
- 48) Ishii K, Ishiai M, Morimoto H, Mito-Shinohara K, Niwa O, Takata M, Shinohara T. The Trp53-Trp53inp1-Tnfrsf10b pathway regulates the radiation response of mouse spermatogonial stem cells. **Stem Cell Reports**. 2014;3(4):676-89.
- 49) Takahashi D, Sato K, Shimomuki M, Takata M, Kurumizaka H. Expression and purification of human FANCI and FANCD2 using Escherichia coli cells. **Protein Expr Purif**. 2014;103C:8-15.
- 50) Huang Y, Leung JW, Lowery M, Matsushita N, Wang Y, Shen X, Huong D, Takata M, Chen J, Li L. Modularized functions of the Fanconi anemia core complex. **Cell Rep**. 2014;7(6):1849-57.
- 51) Unno J, Itaya A, Taoka M, Sato K, Tomida J, Sakai W, Sugasawa K, Ishiai M, Ikura T, Isobe T, Kurumizaka H, Takata M. FANCD2 binds CtIP and regulates DNA-end resection during DNA interstrand crosslink repair. **Cell Rep**. 2014;7(4):1039-47.
- 52) 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;1843(5):1002-12.
- 53) 倉光球 浜口功. リボソーム異常症と関連疾患. **血液フロンティア 特集 赤血球造血の基礎と臨床** 2014;24(4):p81(591)-p89(599).
- 54) Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. **Haematologica** 2014; 99:19-27.
- 55) Fujii Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M, Kato M. Compound heterozygosity in GPR56 with bilateral frontoparietal polymicrogyria. **Brain & Development** 2014; 36:528-31.
- 56) Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Tajima G, Kobayashi M. Ictal electroencephalography and electromyography features in symptomatic infantile epileptic encephalopathy with late-onset spasms. **Neuropediatrics** 2014;45:36-41.
- 57) Kobayashi Y, Ishikawa N, Fujii Y, Nakamura K, Kobayashi M. A case of trisomy 18 with exacerbation of seizures triggered by administration of valproic acid. **Am J Med Genet A**. 2014;164A:285-6.
- 58) Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M. Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. **Journal of Leukocyte Biology** 2014;95:667-676.
- 59) Joichi Y, Chijimatsu I, Yarita K, Kamei K, Miki M, Onodera M, Harada M, Yokozaki M,

- 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. ファンコニ貧血症と 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コニ貧血. **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. 日本人ファンコニ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. 日本人ファンコニ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. ファンコニ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-transplant 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) Kawshima 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 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, 大阪).
- 66) 兼松毅, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 國島伸治, 松下. 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、囊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、白血症を発症した場合、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	ELANE	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	GFI1	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	HAX1	610738
(d) SCN4 (G6PC3欠損症)	好中球、線維芽細胞	骨髄細胞分化、 酸素産生	走化、活性 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	G6PC3	612541
(e) SCN5	好中球、線維芽細胞	骨髄細胞分化、 シヨン	マイグレーション 髄外造血、骨髄線維化、腎肥大	AR	IFP545	615285
糖原病1b型	好中球、単球・マクロファージ	骨髄細胞分化、 酸素産生	走化、活性 空腹時血糖、乳酸アシドーシス、 高脂血症、肝腫大	AR	G6PT1	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	ELANE	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	WAS	300299
P14/LAMTOR2欠損症	好中球、リンパ球、メラニン産生細胞	核内体生成	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	ROBLD3/LAMTOR2	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	tafazzin (TAZ)	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	COHI	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	C16ORF57	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	CSF3R	
JAGNI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	JAGNI	

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	Wisnott-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	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	ROM1	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	常染色体優性	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	常染色体優性	RBM84	274000	
	橈骨尺骨癒合	橈骨尺骨癒合	橈骨尺骨癒合	常染色体優性	RBM11	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	MTH9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	MTH9	155100
	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	明瞭な白血球封入体、アルポート症状合併は低頻度			605249	
Sebastian症候群	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状合併	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状合併			153640		
Fechtner症候群	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状を合併	不明瞭な白血球封入体、アルポート症状を合併			153650		
Epstein症候群	出血傾向	出血傾向			231200		
Bernard-Soulier症候群	副甲狀腺機能低下、低カルシウム血症、先天性新奇形	副甲狀腺機能低下、低カルシウム血症、先天性新奇形	リストセチン凝集欠如、血小板GPIb/IX発現欠如	常染色体優性	GPIBA, GPIBB, GP9	189400/192430	
DiGeorge症候群/口蓋心顔面症候群	軽度出血傾向	軽度出血傾向	FISHによる22q11.2欠失	常染色体優性	22q11.2欠失 (GPIBB)	187800	
GPIIb/IIIa異常症			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	615193	
ACTN1異常症			血小板大小不同、ACTN1遺伝子解析	常染色体優性	ACTN1		
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	骨髄維症へ移行	骨髄維症へ移行	血小板電子顕微鏡解析	常染色体優性	MBEL2	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	灰色血小板を伴う		常染色体優性	PPS3B, WFPAS39	208085	
GFLB異常症	灰色血小板、貧血を伴うことがある	灰色血小板、貧血を伴うことがある	GPIIb遺伝子解析	常染色体優性	GPIIb	187900	
TUBB1異常症	巨核球胞体突起形成不全	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	脳室周囲異所性灰白質	脳室周囲異所性灰白質	赤血球造血異常 (オラセミア線貧血)	X連鎖性	GATH1	300367/314040	
FLNA異常症	脳室周囲異所性灰白質	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	黄色腫、動脈硬化	血小板脂質異常	常染色体優性	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。