

- ヒトの ALAS1 翻訳後調節におけるミトコンドリア CLPX (ATP 依存性タンパク質アンフォールダーゼ) の役割. 第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会大会 (2015 年 12 月, 神戸).
- 58) Nishimura S, Tsumura M, Hirata O, Kagawa R, Mizoguchi Y, Okada S, Kobayashi M. MSMD Patients with IFN- γ -STAT1 Signaling Defect Present Enhanced Osteoclastogenesis and Bone Resorption. **The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2015 年 12 月 5-8 日, 米国・オーランド).
- 59) Saito S, Nishimura S, Tsumura M, Mizoguchi Y, Sakata S, Furue A, Kobayashi M. A comparison of myelopoiesis from induced pluripotent stem cells with a mutation in *ELANE* between cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia. **The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2015 年 12 月 5-8 日, 米国・オーランド).
- 60) Okada S, Markle J, Kobayashi M, Bustamante J, Casanova JL. Impairment of IL-17 immunity to *Candida* and IFN γ immunity to *Mycobacterium* in humans with bi-allelic *Rorc* mutations. **The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2015 年 12 月 5-8 日, 米国・オーランド).
- 61) Nishimura S, Tomioka K, Mizoguchi Y, Karakawa K, Miki M, Kawaguchi K, Nakamura K, Kobayashi M. Successful retransplantation of bone marrow cells following failure of initial engraftments in 4 SCN patients. **The 12th Asian Society for Pediatric Research** (2015 年 4 月 15-18 日, 大阪).
- 62) Saito S, Mizoguchi Y, Furue A, Chijimatsu I, Miki M, Tomioka T, Konishi N, Ono A, Kawaguchi H, Nakamura K, Kobayashi M. Early elimination of FVIII inhibitor in congenital hemophilia A cases with inhibitors by immune tolerance induction with a high dose of immunoglobulin. **The 12th Asian Society for Pediatric Research** (2015 年 4 月 15-18 日, 大阪).
- 63) 小林正夫. (教育講演 22) 好中球異常症: 診断と造血幹細胞移植. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月 18 日, 金沢).
- 64) 小田紘嗣, 國島伸治, 鈴木英紀, 河合朋樹, 西小森隆太, 小原収, 平家俊男. Filamin A 異常症男性患者の血小板機能評価. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 27 年 5 月, 甲府).
- 65) 兼松毅, 小川実加, 岸本磨由子, 鈴木伸明, 國島伸治, 松下正. 新規変異を有する MYH9 異常症の 1 例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 27 年 5 月, 甲府).
- 66) 橋本恵梨華, 村田萌, 槇山愛弓, 河村奈美, 小塚敏弘, 中田悠紀子, 長谷部暲, 高木夕希, 水谷直貴, 高木明, 國島伸治, 松下正, 小嶋哲人. 血小板無力症に同定された GPIIb 遺伝子のミスセンス変異とスプライス変異の複合ヘテロ変異解析. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 27 年 5 月, 甲府).
- 67) 柏木浩和, 清水一亘, 國島伸治, 坂野史明, 加藤恒, 森川陽一郎, 田所誠司, 小亀浩市, 本田繁則, 宮田敏行, 金倉譲, 富山佳昭. α IIB β 3 活性化変異, α IIB (R990W) KI マウスは巨大血小板減少症とともに血小板機能障害をきたす. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (平成 27 年 5 月, 甲府).
- 68) Belen FB, Polat M, Kocak U, Kunishima S. Usage of Elthrombopag in a 9 year old Syrian patient with immune thrombocytopenic purpura and familial deafness-first pediatric experience in Turkey. **XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2014 年 6 月, トロント).
- 69) Kanematsu T, Suzuki N, Kishimoto M, Aoki T, Ogawa M, Kagami Y, Kunishima S, Kiyoi H, Matsushita T. A case of *MYH9* disorders caused by a novel mutation (p.K74E). **XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2014 年 6 月, カナダ・トロント).
- 70) 國島伸治, 北村勝誠, 八田京子. 原因不明の血

- 小板減少症と診断されていた 2B 型 von Willebrand 病の親子例. 第 16 回日本検査血液学会学術集会 (平成 27 年 7 月, 名古屋).
- 71) 兼松毅, 鈴木伸明, 小川実加, 岸本磨由子, 國島伸治, 松下正. 末期腎不全の経過中、家族歴を有する巨大血小板減少症に気付かれ、新規 p.K74E 変異による MYH9 異常症と診断した 1 例. 第 16 回日本検査血液学会学術集会 (平成 27 年 7 月, 名古屋).
- 72) 狩山由貴, 國島伸治, 今田昌秀, 高橋孝英, 青江伯規, 日野佳弥, 榊原佳奈枝, 渡辺俊幸, 嶋田明. 姉妹の診断を契機に ITP 経過観察中の父が MYH9 異常症の診断に至った一家系. 第 16 回日本検査血液学会学術集会 (平成 27 年 7 月, 名古屋).
- 73) 國島伸治. (ワークショップ) 診断の迷宮—判断に迷う疾患へのアプローチ—. 第 16 回日本検査血液学会学術集会 (平成 27 年 7 月, 名古屋).
- 74) Komwilaisak P, Sirachainan N, Sosothikul D, Suwanawiboon B, Pediatric Macrothrombocytopenia Registry in Thailand, Kitamura K, Hongeng S, Sekine T, Kunishima S. Identification of MYH9 Disorders in Children with Macrothrombocytopenia: A Result from 14 Institutions in Thailand. 第 57 回日本小児血液・がん学会学術集会 (平成 27 年 11 月, 甲府).
- 75) Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, Muramatsu H, Kobayashi R, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Kunishima S. Functional Characterization of a Novel GFI1B Mutation Causing Congenital Macrothrombocytopenia. 57th American Society for Hematology Annual Meeting and Exposition (2015 年 12 月, 米国・オーランド).
- 76) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano 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. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 77) 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).
- 78) 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).
- 79) 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).
- 80) 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).
- 81) 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).
- 82) 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).
- 83) 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).
- 84) 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).
- 85) 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).
- 86) 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).
- 87) 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).
- 88) 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 (2014 年, イタリア・ミラノ).
- 89) 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 (2014 年, イタリア・ミラノ).
- 90) 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 (2014 年, イタリア・ミラノ).
- 91) 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 (2014 年, アメリカ・ベテスダ).
- 92) 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 (2014 年, アメリカ・ベテスダ).
- 93) 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).
- 94) 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・光生物学学会シンポジウム (招待講演) (2014 年 7 月 25 日, 大阪).
- 95) 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).
- 96) 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).
- 97) 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).
- 98) 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).
- 99) 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).
- 100) 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** (2014年11月17-21日, 御殿場).
- 101) 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).
- 102) 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 スクレアーゼの役割. 第 87 回日本生化学会大会 (2014年10月15-18日, 京都).
- 103) Kojima S. Role of rATG in treatment of AA. Educational Meeting : Role of Immunosuppressive therapy in treatment of Aplastic Anemia. (2014年4月26日, シンガポール).
- 104) Kojima S. **Expert Meeting at Wuhan Union Hospital** (2014年7月15日, 中国・ウーハン).
- 105) Kojima S. **Expert Meeting at Wharton International Hotel** (2014年7月16日, 中国・ウーハン).
- 106) Kojima S. **Hematology Expert Meeting** (2014年7月18日, 中国・広州).
- 107) Kojima S. **South China Hematology Summit** (2014年7月19日, 中国・広州).
- 108) Kojima S. Aplastic Anemia : Therapeutic updated in HSCT. **2013 International Forum on Bone Marrow Failure** (2013年8月16日, 中国・天津).
- 109) 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-tansplant Lymphoproliferative Disease. **The 19th congress of APBMT** (2014年10月16日, 中国・杭州).
- 110) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 111) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 112) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 113) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 114) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 115) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 116) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 117) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 118) 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** (2014年12月6日, 米国・サンフランシスコ).
- 119) 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** (2014年12月8日, 米国・サンフランシスコ).
- 120) 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).
- 121) 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).
- 122) 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).
- 123) 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).
- 124) 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).
- 125) 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).
- 126) 市東正幸, 青木貴子, 檜澤大樹, 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).
- 127) 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).
- 128) 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).
- 129) 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).
- 130) 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).
- 131) 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).
- 132) 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).
- 133) 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).
- 134) 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 (2014 年 12 月 6-9 日, 米国サンフランシスコ).
- 135) 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, (2014 年 12 月 6-9 日, 米国サンフランシスコ).
- 136) 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 (2014 年 10 月 29 日-11 月 1 日, チェコ・プラハ).
- 137) 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 (2014 年 5 月 11-15 日, メルボルン).
- 138) 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).
- 139) 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).
- 140) 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).
- 141) 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).
- 142) 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).
- 143) 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 日, 大阪).
- 144) 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).
- 145) 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).
- 146) Suzuki N, Kunishima S, Matsushita T. Mouse models of MYH9 disorders. 60th Annual Meeting of the SSC, International Society on Thrombosis and Haemostasis (2014 年 6 月, ミルウィーク).
- 147) 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).
- 148) 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).
- 149) 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 (2014 年 10 月, ベトナム・ハノイ).
- 150) 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).
- 151) 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).
- 152) 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).
- 153) 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).
- 154) 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 (2014 年 12 月, 米国・

サンフランシスコ).

血小板症の診断補助方法及び診断キット

2. 実用新案登録

特記すべきことなし

3. その他

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願 ACTN1 遺伝子変異を伴う先天性巨大

表 1.

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	49	38
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	1	3
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	5	3
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0
Cong. Dyserthropoietic anemia	No data	·	1	0	0	1	0	0	1
Sideroblastic anemia	No data	·	2	1	1	0	1	0	0
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	0	1
Cong. Thrombocytopenia	No data	·	·	·	·	·	12	11	16
Idiopathic Thrombocytopenia	No data	·	·	·	·	·	406	348	316
Cong. Spherocytosis	No data	·	·	·	54	49	26	32	37
Cong. Elliptocytosis	No data	·	·	·	2	1	1	2	1
G6PD deficiency	No data	·	·	·	5	5	3	1	5
PK deficiency	No data	·	·	·	0	0	0	0	0
other erythrocyte enzyme def.	No data	·	·	·	2	0	0	0	0
Sickel cell disease	No data	·	·	·	1	1	0	0	1
Unstable hemoglobinopathy	No data	·	·	·	1	0	0	0	0
Thalasemia	No data	·	·	·	18	16	11	8	7
other hemoglobinopathy	No data	·	·	·	0	0	0	1	0

表 2.

診断年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
日本小児血液・がん学会疾患登録に基づく症例数 (登録症例数)									
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	10	9
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	4	0
小児慢性疾患医療費助成制度に基づく症例数 (助成申請症例の診断年度別症例数)									
先天性赤芽球癆・赤芽球癆	8	7	6	9	5	6	8	No data	No data

表 3. 症例一覧

Case	1 1st	2 1st	3 1st	4 1st	5 1st	6 1st	7-1 1st	7-2 2nd	8 2nd	9 2nd	10 2nd
Age(yr)	2y7m	19y	2y8m	4y	2y1m	7y	2y8m	3y10m	8y	9y	5y
Sex	male	female	male	male	male	male	female		male	female	male
Etiology	ELANE	unknown	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE	ELANE		ELANE	ELANE	ELANE
Pre-transplant status	pneumonia	cellulitis	Lung abscess	pneumonia	pneumonia	pneumonia	Skin, Perianal abscess		Otitis media, pneumonia	Subcutaneous abscess	cellulitis
Duration of G-CSF therapy	13 months	17 years	3 months	3 years	8 months	1 month	1 year		8 years	—	8 months
Source (Bone Marrow)	MUD	MRD	MRD	MRD	MMUD	MRD	MUD	MUD	MMUD	MRD	MMUD
HLA disparity	8/8	8/8	8/8	8/8	7/8 DR	8/8	6/6	8/8	7/8 A	8/8	7/8 DR
NCC ($\times 10^8$ /kg)	2.9	3.7	5.1	1.7	7.0	4.6	1.9	3.1	3.4	10.9	8.47
Conditioning regimen	Flu 125 CY 100 LPAM 70 TBI 3 ALG 60	Flu 125 CY 160 LPAM 90 TBI 3	Flu 125 CY 120 LPAM 90 TBI 3	Flu 125 CY 125 LPAM 70 TBI 3.6 ATG 10	Flu 100 CY 200 LPAM 90 TBI 3.6 ATG 12	Flu 100 CY 180 LPAM 90 TBI 3.6 ATG 10	Flu 125 CY 140 LPAM 90 TBI 3 ATG 2.5	Flu 125 CY 140 LPAM 90 90 TBI 3 ATG 10	Flu 125 CY 140 LPAM 90 TBI 3 ATG 10	Flu 100 CY 160 LPAM 90 TBI 3 ATG 12	Flu 100 CY 160 LPAM 90 TBI 3 ATG 12

表 4. 再移植例の初回移植

Case	7-1 1st	8 1st	9 1st	10 1st
Age	2y8m	10m	3y9m	15m
Source	BM (MUD)	CB (MMUD)	CB (MRD)	BM (MMUD)
HLA disparity	6/6	5/6, A	8/8	6/8, C.DR
NCC ($\times 10^8$ /kg)	1.9	0.7	0.49	1
Conditioning regimen	Flu 125 CY 140 LPAM 90 TBI 3 ATG 2.5	BU 16 CY 120 Flu 120	CY 100 Flu 120 TBI 3 ALG 40	Flu 125 LPAM 140 TBI 2 ATG 5
Post transplant day of rejection	55 days	72 days	14 days	One year after mixed chimerism
DLI (times)	4	0	3	0

表 5. 移植結果

Case	1 1st	2 1st	3 1st	4 1st	5 1st	6 1st	7-2 2nd	8 2nd	9 2nd	10 2nd
Engraft-ment	Day 24	Day 20	Day 14	Day 20	Day 14	Day 14	Day 22	Day 16	Day 14	Day 19
Chimerism (%)	100	100	Mixed	Mixed (90%)	100	100	100	100	100	100
DLI	—	—	4	15	—	—	4	—	—	—
Acute GVHD	Skin grade I	—	—	—	—	—	Skin grade II	Skin grade I	—	Skin grade I
Chronic GVHD	—	—	—	—	—	—	Limited	—	—	—
Infection	—	—	—	—	EBV-LPD (day48)	—	—	—	—	EBV-LPD (day40)
outcome	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive
PS (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Follow-up duration	8.5y	7.5y	7.3y	3.5y	1y	2m	4.5y	6.3y	2.3y	2y

Ⅲ. 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

DBA の遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）
土岐 力（弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師）

研究要旨： Diamond Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として、12 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。このため、本研究では、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。新規症例 41 名の遺伝子診断を行い、21 例で既知の原因遺伝子を同定した。これまでに遺伝子検査を施行した症例は 160 例となり、90 例（56.2%）で原因遺伝子を同定した。原因遺伝子が不明な 20 家系 49 名（非罹患者も含む）について全エクソン解析を行った。その結果、これまでに報告のない新規原因遺伝子 *RPS15A* を同定した。これらのデータを基に、初年度は先天性骨髄不全症の WEB 登録システムの構築を行い、DBA の重症度分類を作成した。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、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エビデンスに基づいた診断基準と重症度分類の改訂、および診断・治療ガイドラインを策定・改訂を行った。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて、学会公認の診療ガイドラインとする予定である。

A. 研究目的

Diamond Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として、12 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1* 遺伝子が同定されているが、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。本研究の目的は、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ことである。初年度（平成 26 年度）に、先天性骨髄不全症の WEB 登録システムの構築と重症度分類を作成する。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、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、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、および診断・治療ガイドラインを策定・改訂を行う。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて学会公認の診療ガイドラインとする。

B. 研究方法

最初に、DBA で遺伝子変異が報告されている 12 種類の RP 遺伝子（*RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL35a*）と *GATA1* 遺伝子について、次世代シーケンサー（MiSeq）を用いてターゲットシーケンスを行った。次に、定量的 PCR 法と SNP アレイ法により RP 遺伝子の欠失を解析した。

この検索によっても原因遺伝子を同定できなかった臨床検体について、次世代シーケンサーを用い

た全エクソーム解析を行った。ヒト全エクソン領域をベイトと呼ばれる RNA ライブラリーを用いて溶液中でキャプチャーし、イルミナ社の高速シーケンサーHiSeq2000で網羅的な解析を行った。得られた遺伝子異常は、サンガーシーケンスや次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスにより確認した。アミノ酸置換を生じる翻訳領域の一塩基多型が多数見つかりと予想されるため、家族内の罹患者や非罹患者も解析し、結果を比較することにより、原因遺伝子の候補を絞り込み、新規遺伝子変異の同定を試みた。

得られたデータベースをもとに、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、重症度分類の策定および診断・治療ガイドラインの策定・改訂を行った。

(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に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い、文書による同意を得たのち、検体を連結可能匿名化して解析を行った。

C. 研究結果

新規症例 41 名の遺伝子診断を行い、21 例 (*RPS19* 10 例、*RPL11* 2 例、*RPL5* 2 例、*RPL35A* 2 例、*RPS17* 2 例、*RPS7* 1 例、*RPS24* 1 例、*RPS26* 1 例) で既知の原因遺伝子を同定した。これまでに遺伝子検査を施行した症例は 160 例となり、90 例 (56.2%) で原因遺伝子を同定した。ターゲットシーケンスで原因遺伝子が不明で、かつ SNP アレイで解析しても RP 遺伝子の欠失が検出されない 20 家系 49 名 (非罹患者も含む) について、全エクソン解析を行った。その結果、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。AMED-DBA 研究班でゼブラフィッシュとヒト赤芽球系細胞株を用いて機能解析を行い、*RPS15A* が DBA の原因遺伝子であることを確定した。また、全エクソン解析により、臨床診断が DBA であった 2 家系が、他の先天性骨髄不全症と診断された。1 家系 3 症例は *TERT* 遺伝子に変異が認められ、先天性角化

不全症 (DKC) と診断された。もう 1 家系 2 症例、*SBDS* 遺伝子に変異を認め、Shwachman Diamond syndrome (SDS) と診断された。その他に、RP 遺伝子以外の原因候補遺伝子を同定し、解析を進めている。計画に従い、平成 26 年度は先天性骨髄不全症の WEB 登録システムの構築を行った。また、DBA の重症度分類を作成した。平成 27 年度は、データ収集と観察研究を継続し、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、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、および診断・治療ガイドラインの改訂を行った。これらの成果物を日本小児血液・がん学会の承認を受けて学会公認の診療ガイドラインとする予定である。

D. 考察

我が国の DBA は、まだ約半数が原因遺伝子不明である。今回の次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により、新規原因候補遺伝子として *RPS15A* (c.G213A) を同定し、AMED-DBA 研究班 (伊藤班) との連携で、新規原因遺伝子として確定した。既に、我々は 2 つの新規原因遺伝子 (*RPS27* と *RPL27*) を見出しているため、この発見により、我が国で新規に発見された DBA 原因遺伝子は 3 個となった。

これまで DBA には重症度分類がなかったが、重症度分類も策定され、診断基準や診療ガイドラインも改定され、大きな研究成果があった。

E. 結論

新規原因遺伝子 *RPS15A* を同定し、重症度分類、診断基準と診療ガイドラインの策定・改定を行った。本研究班は、指定難病として DBA が認められるのにも大きな貢献をしたと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to

- haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Annals of Oncology*. (in press)
- 2) Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A MD, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:248-54.
 - 3) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E*. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol*. 2016;103:112-4. (*corresponding author)
 - 4) Yamaguchi H, Sakaguchi H, Yoshida K, Yabe M, Yabe H, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Yui S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Inokuchi K, Ito E, Ogawa S, Kojima S. Clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 2015;102:544-52.
 - 5) Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, Yoshida N, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Moritake H, Kobayashi M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015;100:1546-52.
 - 6) Takahashi T, Inoue A, Yoshimoto J, Kanamitsu K, Taki T, Imada M, Yamada M, Ninomiya S, Toki T, Terui K, Ito E, Shimada A. Transient myeloproliferative disorder with partial trisomy 21. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:2021-4.
 - 7) Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, Ito M, Narita A, Kosaka Y, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Yabe H, Ohga S, Ohara A, Kojima S. Comparison of long-term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Haematologica*. 2015;100(11):1426-33.
 - 8) Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe, H , Yabe M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi. *Am J Hum Genet*. 2015;96:1001-7.
 - 9) 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;168:854-64. (*corresponding author)
 - 10) 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.
 - 11) 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;174:525-31.
 - 12) Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanazaki

- 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;53:902-10.
- 13) 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;28:2344-54.
- 14) 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;99:1312-6.
- 15) 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;18: E25-30.
2. 学会発表
- 1) Saida S, Nakamura M, Toki T, Arai Y, Terui K, Yoshida Y, Ogawa S, Nakahata T, Heike T, Watanabe K, Watanabe A, Ito E. DNA methylation state correlates with progression of myeloid leukemia in Down syndrome. 第57回アメリカ血液学会(2015年12月8-11日, 米国・オーランド).
- 2) Muramatsu H, Watanabe T, Hasegawa D, Park M, Iwamoto S, Taga T, Ito E, Toki T, Terui K, Yanagisawa R, Koh K, Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K. Prospective study of 168 infants with transient abnormal myelopoiesis with Down syndrome: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, TAM-10 study. 第57回アメリカ血液学会(2015年12月8-11日, 米国・オーランド).
- 3) Ito E, Yoshida K, Toki T, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *The 5th Japanese Society of Hematology International Symposium* (2014年5月24-25日, 浜松).
- 4) 伊藤悦朗. (教育講演) TAMの最新情報. 第60回日本新生児生育医学会(2015年11月23-25日, 盛岡).
- 5) 伊藤悦朗. (教育講演) ダウン症候群の造血異常. 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).
- 6) 伊藤悦朗. (特別講演) ダウン症に伴う急性巨核芽球性白血病発症の分子機構. 第65回東北小児白血病研究会(2014年10月18日, 福岡市).
- 7) 伊藤悦朗. (特別講演) Down症関連白血病の多段階発症の分子機構. *JACLS/CCLSG 合同セミナー* (2014年7月13日, 盛岡市).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記すべきことなし
2. 実用新案登録
特記すべきことなし
3. その他
特記すべきことなし

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

SA 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 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性異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については、東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は、赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素（*ALAS2*）の変異により発症する X 連鎖性鉄芽球性貧血（*XLISA*）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。研究期間内に 3 例の新規症例が登録され、いずれも原因遺伝子が同定された。

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性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

1 例目の新規症例は 2012 年生まれの女兒、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の結果、*SLC25A38* 遺伝子の Homozygous 変異（479_480insT, S160fs）が同定された。本変異は、既報と同一箇所の変異であるため（Wong et al. J Clin Pathol 2015）、これが原因遺伝子であると考えた。

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。登録時点では脾臓症状・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。

3 例目は 2015 年生まれの女兒、家族歴なし。胎児水腫にて出生し、高度の貧血 (Hb 3.3g/dL) を含む汎血球減少を認めた。骨髓検査を行ったところ、赤芽球中の環状赤芽球比率 30%を認めたため、Pearson 疑いとして本調査研究に登録となった。登録時点では脾臓症状・神経筋症状は明らかでない。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、2 例目と同様のミトコンドリア DNA 欠損を認めたため、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。

また、2015 年度は、先天性骨髓不全症の診断ガイドラインにおける遺伝性鉄芽球性貧血の診療ガイドライン・診断基準の改訂、及び重症度分類の策定を行った。

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)。しかし、今回の解析を通じてアジア地域にも *SLC25A38* 変異例が存在することが示された。しかしながら、欧米との頻度の差異については症例数が少なく結論が得られていない。さらに、研究期間内に 2 例の Pearson 症候群の症例を同定した。いずれも新生児期よりの高度貧血により本疾患が疑われ、小児科医より登録して頂いた。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、診断がつか

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

新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出すとともに、先天性骨髓不全症の診断ガイドラインにおける遺伝性鉄芽球性貧血の項の改訂・策定を行った。

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(11):1686-1696.
- 3) Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K. Heme metabolism and anemia. *Rinsho Ketsueki* 2014;55(7):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(9):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;289(12):8121-34.
- 6) Ohguchi H, Hideshima T, Bhasin MK, Gorgun GT, Santo L, Cea M, Samur MK, Mimura N, Suzuki R, Tai YT, Carrasco RD, Raje N, Richardson PG, Munshi NC, Harigae H, Sanda T, Sakai J, Anderson KC. The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival. *Nat Commun.* 2016;7:10258.
- 7) Nakamura K, Kawakami T, Yamamoto N, Tomizawa M, Fujiwara T, Ishii T, Harigae H, Ogasawara K. Activation of the NLRP3 inflammasome by cellular labile iron. *Exp Hematol.* (in press)
- 8) Saito Y, Fujiwara T, Ohashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. High-throughput siRNA screening to reveal GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0137079.
- 9) Fujiwara T, Harigae H. Biology of heme in mammalian erythroid cells and related disorders. *BioMed Res Int.* 2015;2015:278536.
- 10) Ichikawa S, Ichikawa S, Ishikawa I, Takahashi T, Fujiwara T, Harigae H. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia with a t(X;17)(p11.4;q21) and BCOR-RARA fusion gene. *Cancer Genet.* 2015;208(4):162-163.
- 11) Fujiwara T, Harigae H. Update on the biology of heme synthesis in erythroid cells. *Rinsho Ketsueki* 2015;56(2):119-127.
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 回米血液学会 (2014 年 12 月, サンフランシスコ).
- 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).
- 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 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, 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).
- 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).
- 8) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA-2 regulates dendritic cell differentiation. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 9) Kato H, Itoh-Nakadai A, Ebina-Shibuya R, Kobayashi M, Matsumoto M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Control Common Myeloid Progenitor Cell Differentiation Under Infectious Stimuli. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 10) Kanehira M, Fujiwara T, Nakajima S, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Impaired Lysophosphatidic Acid Receptor 3 Signaling in Mesenchymal Stromal Cells Promotes Multiple Myeloma Progression through Cellular Senescence and Transdifferentiation into Tumor-Associated Fibroblasts. 第 57 回米国血液学会 (2015 年 12 月, オランダ).
- 11) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Tamura H, Tanaka T, Harigae H. Photodynamic diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma with 5-aminolevulinic acid. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 12) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Ishizawa K, Harigae H. High-throughput siRNA screening reveals GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 13) Sakurai K, Fujiwara T, Kobayashi M, Tsukita M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Fujiwara M, Ichinohasama R, Harigae H. Effect of anagrelide on human megakaryocyte differentiation. 第 77 回日本血液学会 (2015 年 10 月, 金沢).
- 14) Fujiwara T, Harigae H. Role of GATA-2 in the pathogenesis of bone marrow failure. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 15) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. cDNA expression library screening reveals GATA-2 upstream transcriptional mechanisms in hematopoietic cells. 第 6 回日本血液学会国際シンポジウム (2015 年 5 月, 軽井沢).
- 16) Saito Y, Fujiwara T, Kobayashi M, Suzuki M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Harigae H. HIGH-THROUGHPUT siRNA SCREENING REVEALS GATA-2 UPSTREAM TRANSCRIPTIONAL MECHANISMS IN HEMATOPOIETIC CELLS. 第 20 回欧州血液学会 (2015 年 6 月, ウィーン).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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細胞移植再生医療科学 准教授）

研究要旨：Fanconi 貧血（FA）は、身体異常と小児期発症の骨髄不全、白血化や高発がんを臨床的な特徴とし、DNA 修復欠損を基盤とする遺伝性疾患である。日本人 FA 患者の関連遺伝子に関する疫学調査を京都大学高田研究室と共同で進め、名古屋大学小島班のエクソーム解析も加えて 106 例を解析し、日本人 FA の疫学集積が進んでいる。日本人に特有であるアルデヒド分解酵素（ALDH2）のバリエーションが FA 患者の骨髄不全の増悪因子であることが東海大学症例により確認され、特に AA 群では、生後早期より重症な血球減少と形態異常を呈する症例を認めた。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、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。これらの臨床データの解析結果を踏まえて Fanconi 貧血の診断基準、重症度基準、診療ガイドラインの作成および改訂を行った。

A. 研究目的

Fanconi 貧血（FA）は、DNA 修復欠損を基盤に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。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、診断基準、重症度基準および診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

DNA 架橋剤添加による末梢血リンパ球における染色体脆弱検査と 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う。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）については、試料保存を行う。FA 遺伝子は、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室にて、京都大学と名古屋大学の日本人 FA 患者も含めて解析を行った。東海大学症例におけるアルデヒド分解酵素（ALDH2）の変異を解析し、臨床データと合わせて検討した。これら

の結果を踏まえて Fanconi 貧血の診断基準、重症度基準、診療ガイドラインの作成および改訂を行った。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」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科学的にも倫理的にも妥当な研究の計画と実施している。「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」が東海大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

高田研究室にて、東海大学症例 87 例、京都大学症例 10 例、名古屋大学症例 9 例の総計 106 例の FA 遺伝子解析が行われた。内訳は、FANCA：61 例（うち 11 例は片アレル確認）、FANCB：3 例、FANCD1：1 例、FANCE：1 例、FANCF：1 例、FANCG：24 例（うち 1 例は片アレル確認）、FANCI：3 例（3 例とも片アレル確認）、FANCP：3 例（うち 1 例は片アレル確認）、FANCT：2 例、不明：7 例であった。海外で比較的高頻度で見られる FANCC は今回の解析では 1 例も検出されなかった。今まで 16 の FA 遺