

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

先天性造血不全症候群の研究

研究分担者：中畑龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所・特定拠点教授）

真部 淳（聖路加国際病院小児科）

研究要旨

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは823例（55%）、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例（9%）、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は160例（11%）、その他の貧血は119例（8%）、血小板減少は82例（5%）、好中球減少は44例（3%）、その他が140例（9%）であった。いまだに診断困難な症例も数多く存在することから、今後、網羅的な診断システムを確立し、予後追跡を行って検証する必要があると思われる。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014年12月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

A．研究目的

小児のMDSは、頻度は低く診断は難しく予後は不良な症候群である。2009年に開始された小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会による中央診断を用いた前方視的登録により、1500例を超える小児例が把握された。本研究では病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進する。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、診療ガイドとして公表し、全国の医療機関で使用可能とすることにより、我が国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

B．研究方法

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された

1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから遺伝性骨髄不全症候群と診断された小児例について検討を行った。

2014年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。

患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益につ

いて、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C . 研究結果

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例のうち、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見などから再生不良性貧血・RCC・先天性骨髄不全と診断されたのは823例(55%)、進行期MDSまたはAMLと診断されたものは132例(9%)、JMMLが大部分を占める骨髄増殖性疾患は160例(11%)、その他の貧血は119例(8%)、血小板減少は82例(5%)、好中球減少は44例(3%)、その他が140例(9%)であった。

2014年に公開された診療ガイドについて、新たな知見を加えて内容を更新した。

Fanconi 貧血については1988~2011年に日本小児血液学会に登録された造血障害性疾患1841例中111例(6.0%)を占め、男女差は認めなかった。現在まで下記のようにDNAの修復に働く21のFanconi 貧血責任遺伝子が報告されている:*FANCA*、*FANCB*、*FANCC*、*FANCD1 (BRCA2)*、*FANCD2*、*FANCE*、*FANCF*、*FANCG*、*FANCI*、*FANCI (BRIP1)*、*FANCL*、*FANCM*、*FANCN (PALB2)*、*FANCO (RAD51C)*、*FANCP (SLX4)*、*FANCQ (XPF)*、*FANCR (RAD51)*、*FANCS (BRCA1)*、*FANCT (UBE2T)*、*FANCU (XRCC2)*、*FANCV (REV7)*。

CDA (congenital dyserythropoietic anemia) については新たに4つの論文が発表された。造血亢進により髄外腫瘍を形成する例や頭蓋骨の板間層が拡大し頭痛を来した例が報告された(Pérez-Jacoiste Asín MA, Ruiz Robles G. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):787.)。Type II CDAに対する移植成功例の報告(Unal S, et al. Pediatr Transplant. 2014 Jun;18(4):E130-133)。I型の家系にて*C15ORF41* 遺伝子変異が認められた(Babbs C,

et al. Haematologica. 2013; 98:1387-7)。IV型の原因遺伝子とされる*KLF1*が、赤芽球造血に関わる様々な遺伝子発現を調節する重要な転写因子であることが明らかになった(Magor GW, et al. Blood. 2015;125:2405-17)。I型とII型の臨床像についてのまとめが発表された(Bianchi P, et al. Br J Haematol. 2016;175:696-704)。

D . 考察

2009年に開始された小児の造血不全およびMDSの中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014年12月に診療ガイドとして公表した。本年度は新たな知見を加えて内容を更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

E . 結論

小児の骨髄不全およびMDSは、頻度は低く、診断は難しく、また予後不良な疾患群である。全国の患者を対象とした病理中央診断ならびに遺伝子検索を含む詳細な解析により、多くの患者で的確な診断が行われるようになってきた。その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2014年12月に診療ガイドとして公表しており、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

Nodomi S, Umeda K, Saida S, Kinehara T, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Hiramasu H, Watanabe KI, Kuwahara Y, Iehara T, Adachi S, Konishi E, Nakahata T, Hosoi H, Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. Oncogene.35, 5317-5327, 2016 Oct 6.

doi: 10.1038/onc.2016.72.

Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK.: A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. *Int J Hematol.* 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6. Doi:10.1007/s12185-016-2088-x.

Mao B., Huang S., Lu X., Sun W., Zhou Y., Pan X., Yu J., Lai M., Chen B., Zhou Q., Mao S., Bian G., Zhou J., Nakahata T., Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycoprotein A/CD235a, CD34, and CD36. *Stem Cell Reports*, 2016 Nov 8;7(5):869-883. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6.

Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK.: Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Feb;69(2):447-459. doi: 10.1002/art.39960.

Morita, M., Nishinaka, Y., Kato, I., Saiga, S., Hiramatsu, H., Kamikubo, Y., Heike, T., Nakahata, T., Adachi, S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. *Int J Hematol.* 2017 Mar. 105;3: 335-340. Doi: 10.1007/s12185-016-2137-5

Ohta R., Niwa A., Taniguchi Y., Suzuki NM, Toga J., Yagi E., Saiki N., Nishinaka-Arai Y., Okada C., Watanabe A., Nakahata T., Sekiguchi K., Saito MK.: Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports.* 2016 Nov 2; 6: 35680. doi: 10.1038/srep35680.

Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S: Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. *Genet Med*, in press

Elmahdi, S, Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Muramatsu H, Narita A, Nishio N, Ismael O, Kawashima N, Okuno Y, Xu Y, Wang X, Takahashi Y, Ito M, Kojima S: A cytokine-based diagnostic program in pediatric aplastic anemia and hypocellular re-

fractory cytopenia of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 63:652-658, 2016

中畑龍俊、北村幸彦、神戸直智：鼎談「肥満細胞の研究を通じて」。皮膚アレルギーフロンティア14(2):34-42,7月,2016.

2. 学会発表

中畑龍俊：特別講演：iPS細胞の小児難治性疾患への応用．岡山県小児科医会総会・講演会 2016.4.10, 岡山コンベンションセンター

中畑龍俊：特別講演：臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近のiPS細胞研究．第4回臍帯血による再生医療研究会学術集会 2016.7.24, 大阪国際会議場

中畑龍俊：特別講演：iPS細胞を用いた今後の医療．平成28年度秋季群馬医学会 2016.12.10, 群馬メディカルセンター2階大ホール(群馬県医師会・群馬県共催)

中畑龍俊：記念講演：iPS細胞研究の現状について．骨髄バンク設立25周年記念全国大会～2万人のありがとう～ 2016.9.17, 慶応義塾大学日吉キャンパス内協生館 藤原洋記念ホール

中畑龍俊：iPS細胞技術を用いた難病の病態解析と創薬．[セッション「難病・希少疾患研究からの創薬」における講演及びパネリスト] 第13回DIA日本年会 2016年11月13日 東京ビックサイト

Saiki N., Oshima K., Hirayama A., Soga T., Tomita M., Nakahata T., Saito M.K.: Multi-omics analysis for elucidating the potential role of intracellular bioenergetics and gene expression network on controlling the fate of hematopoietic progenitors using patient-specific iPS cells (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (23) Moscone West (San Francisco)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.: Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis (Poster) ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/22-25 (24) Moscone West (San Francisco)

Kato I., Nishinaka-Arai Y., Nakamura M., Akarca A.U., Niwa A., Ozawa H., Yoshida K., Mori M., Wang D., Ueno H., Shiozawa Y., Shiraishi Y., Miyano S., Gupta R., Umeda K., Watanabe K., Koh K., Adachi S., Heike T., Saito M.K., Sanada M., Ogawa S., Marafioti T.,

Watanabe A., Nakahata T., Enver T.: -VEGFA- a new therapeutic target in CNS leukemia (Oral) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

Suenobu S., Usami I., Imamura T., Kawasaki H., Yumura-Yagi K., Nishimura S., Kaneda M., Takahashi Y., Hasegawa D., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A., Kato K., Kosaka Y., Endo M., Iguchi A., Oda M., Hori H., Sato A., Nakahata T., Kudoh T., Hara J., Horibe K.: Continuous cytarabine plus dexamethasone in Consolidation Phase to Patients with Childhood ALL: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study - JACLS ALL02 Protocol - (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (4) San Diego Convention Center (San Diego)

Hasegawa D., Imamura T., Yagi K., Takahashi Y., Usami I., Suenobu S., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Kato K., Kosaka Y., Komada Y., Iguchi A., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Optimize the Indication of Stem Cell Transplantation and Cranial Irradiation: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS) Protocol ALL-02 (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (5) San Diego Convention Center (San Diego)

Takahashi Y., Imamura T., Usami I., Yumura-Yagi K., Suenobu S., Hasegawa D., Nishimura S., Suzuki N., Hashii Y., Deguchi T., Saito A.M., Komada Y., Kosaka Y., Kato K., Kobayashi R., Kawasaki H., Hori H., Sato A., Kudo T., Nakahata T., Oda M., Hara J., Horibe K.: The Outcome of Low-Risk Childhood B-Cell Precursor ALL Treated with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: PSC-Derived Hematopoietic System to Elucidate the Cooperation Between Gene Alterations and Cell Lineages in Leukemogenesis (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Haruyama M., Yamaichi K., Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Matsubara H., Niwa A., Nakahata T., Saito M.K.: Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster) 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

Nishinaka-Arai Y., Niwa A., Osawa M., Nakahata T., Saito M.K.: Compound screening for recovering the erythroid commitment of TAM-iPS cells (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)

Niwa A., Saito M.K., Nakahata T.: The cooperation between gene alterations and cell lineages in leukemogenesis (Oral) 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/13-15 (14) パシフィコ横浜 (横浜)

Hama A., Manabe A., Hasegawa D., Nozawa K., Narita A., Muramatsu H., Takahashi Y., Watanabe K., Ohara A., Ito M., Kojima S: Comparison of Clinical Outcomes between Pediatric Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3-6 (3) San Diego Convention Center (San Diego)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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