

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
総括研究報告書

## 先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

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。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い、先天性造血不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。

DBAは、27例が新規登録され、10例に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに180例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、103例（57.2%）に原因遺伝子の変異を見出した。SAは、3例の新規症例が登録され、うち2例において原因遺伝子が同定された。FAは、これまで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を明らかにしてきたが、マウスとは異なり、母親のALDH2の遺伝子型は患児の表現型に影響を与えることはなかった。また、FANCGの患者では骨髄不全が早く進行し、早期の造血細胞移植が行われており、骨髄染色体核型により予後に影響があることも判明した。従来未解決症例の多くは、既知遺伝子のスプライス異常によりFAを発症していることが明らかとなった。CDAは、遺伝子変異が確認されなかった12症例について、次世代シーケンサーによる新規責任遺伝子の探索を行い、4例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。DKCは、疑い例も含め13例中4例で既報の原因遺伝子の変異を同定した。DKC疑いの1例はテロメア長短縮を認めていたが、Shwachman-Diamond症候群であることが判明した。本邦のDKC症例で発見された原因遺伝子変異に関して*in vitro*にて機能解析を行い、これらがテロメア長制御を障害しDKCの病態に関与しているのかを解析した。不全型DKCで発見されたG106WとG682Dはテロメラーゼ活性を完全に障害し、P632RとT726Mは約50%の低下が認められた。一方、DKC症例で発見されたE280Kとdel334\_335はテロメラーゼ活性に障害を与えずこれらの変異がDKCの原因遺伝子であったかは懐疑的であった。DKCの診断において遺伝子変異をその診断の根拠とする場合には注意が必要であることが明らかになった。CTPでは、13例の新規登録例に対して系統的鑑別診断解析を施行し、8例がMYH9異常症、1例がParis-Trousseau Jacobsen症候群、2例がGFI1B異常症と診断した。

本年度は、本研究班で得られたデータをもとに、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診断基準、重症度分類および診療ガイドラインの小改訂を行い、「2017年度版診療ガイドライン」を作成した。なお、「2017年度版診療ガイドライン」は日本小児血液・がん学会の認証を受けた後、同学会の編集書籍として平成29年度中に出版する予定である。専門医だけでなく一般小児科医をも読者対象とした実践的な内容となっている。

#### 【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：東海大学医学部教授  
真部 淳：聖路加国際大学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名誉教授  
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  
大賀正一：九州大学大学院医学研究院教授  
小原 明：東邦大学医学部教授  
照井君典：弘前大学大学院医学研究科准教授  
古山和道：岩手医科大学医学部教授  
多賀 崇：滋賀医科大学医学部講師  
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：日本医科大学医学部准教授

#### 【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師  
佐藤知彦：弘前大学大学院医学研究科助教  
土居崎小夜子：名古屋大学大学院医学系研究科医員  
檜澤大樹：東京女子医科大学助教  
小倉浩美：東京女子医科大学非常勤講師  
市村卓也：山口大学大学院医学系研究科助教  
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教  
江口克秀：九州大学大学院医学研究院臨床助教  
長谷川大輔：聖路加国際大学聖路加国際病院副医長  
平林真介：聖路加国際大学聖路加国際病院常勤嘱託医

#### A．研究目的

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。平成 26 年度から、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た厚労省難治性疾患政策研究班「先天性造血不全班」(伊藤班)が発足し、研究を推進してきた。本研究申請では、先天性造血不全班の先行研究を発展させ、より優れた「診断基準・重症

度分類・診断ガイドライン」の確立を目指す。これまでの班研究により、DBA では既知原因遺伝子の片アレル欠失が約 10%も存在することを明らかになり (Blood 2012)、本邦で初めての新規原因遺伝子 (*RPS27* と *RPL27*) も同定された (Br J Haematol 2015)。さらに、新規バイオマーカーの赤血球還元グルタチオンを同定し、診断精度の向上に成功した (ASH 2014)。FA では、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を明らかにし (Blood 2013)、新規原因遺伝子 *FANCT* も同定した (Am J Hum Genet, 2015)。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、DKC などでは、まだ約 50%で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。共通の基盤で遺伝子診断を含めた中央診断を行い、正確な診断に基づいた疫学調査を行う。平成 28 年度は、遺伝子診断の結果や治療経過も含む、精度の高い疾患データベースを作成する。

#### 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28年度は、遺伝子診断の結果や治療経過も含む、精度の高い先天性造血不全のデータベースを作成する。平成29年度以降は、我が国における正確な患者数の把握と治療法と予後に関する疫学研究を推進し、先天性造血不全のより精度の高い疾患デ

データベースの確立を目指す。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診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂し、確立を行う。得られた最新の成果は、難病情報センターのホームページなどを通じて国民に広く公表する。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

平成28年度

#### 1) 疫学調査

本年度は、先天性造血不全の8疾患について成人例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)。

#### 2) 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(3)、4)を行う。すでに、この6年間で1,300例以上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。

#### 3) 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)。

#### 4) 遺伝子診断

遺伝子診断のため、既知の原因遺伝子の解析を直接シーケンス法あるいはターゲット・シーケンス法で、各疾患の解析拠点において行う。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ジョン・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髄細胞や皮膚・骨髄線維芽細胞を用いて解析も行う(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Genomic Copy Number Assay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(各研究拠点)。

#### 5) 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たデータを平成26年度に構築した先天性造血不全のWEB登録システムを用いて登録する。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。(小島、小原、大賀、伊藤)。

6) 収集された情報をもとに、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の守秘を厳守し、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、すべての当該遺伝子解析施設の倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

#### 1) 疫学調査

日本小児血液・がん学会疾患登録事業を一次調査とする DBA などの小児期発症の造血障害疾患のデータベースを構築した。日本小児血液・がん学会疾患登録事業の 2006 年から 2015 年診断登録症例数を表に示す(表1)。

疾患登録(一次調査)症例:2015年診断症例は日本

小児血液・がん学会会員 239 施設の 66%に相当する 158 施設が登録した。2013 年登録から登録施設が減少傾向にあるが、総患者数に大きな変化はなく、診療集約化が予想される。表に挙げた溶血性貧血を除く特発性再生不良性貧血 (Idiopathic AA) から先天性血小板減少症 (Cong. Thrombocytopenia) までの 14 の造血障害疾患 10 年間では総計 945 例で、そのうち特発性再生不良性貧血は毎年 50~56 例とほぼ一定した症例数であった。学会登録は診断から遅れて 3 年までは登録を受け付けるために、2014 年と 2015 年診断例がやや少なくなっている。造血障害の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。

Diamond-Blackfan 貧血 ; DBA 症例は 10 年間で 88 例、これとは別に特発性赤芽球癆 48 例が登録された。2 疾患の確定診断については精査する必要がある。

*RPS19*変異を同定した輸血依存の3例に対しては除鉄も不良のため、Target BU法を用いて前処置の強度を低減した造血細胞移植を行った。1例は非血縁骨髄が生着、もう1例は非血縁骨髄が生着不全となったあと非血縁臍帯血が完全生着、残りの1例は非血縁骨髄を行ったところである。

2008 年から 2015 年の期間の鉄芽球性貧血は 6 例、Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は 3 例であった。いずれも極めて稀である。

## 2) 中央診断

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、あるいは CBFS が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。以後はその番号でやりとりを行った (匿名化)。中央診断およびそれに伴う検査については患者保護者の同意を取得した後に行った。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を 2 施設 (名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科) で、骨髄病理標本を 1 施設 (名古屋第一赤十字病院病理部) で行った。先天性造血不全症候群が疑われる症例について、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス・エクソームシーケンスを行った。すなわち、各症例より抽出したゲノム DNA を超音波破碎により断片化し、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関連する 181 遺伝子ないし全遺伝子のエクソン配列を濃縮した。得られた混合試料を Illumina 社 HiSeq2000 シークエンサーにより平均読み回数 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 1000personal genome データベースに登録済みの SNP を除去したのち、責任変異の候補となる SNV 原因遺伝子の候補を絞り込んだ。

## 3) バイオマーカーによるスクリーニング

今までに先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血 ; 以下 DBA) 患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) 、還元型グルタチオン (GSH) の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今年度は新たに DBA 疑い 10 症例を解析し、Vlachos らにより提唱されている従来の診断基準との比較で、eADA/GSH 同時測定の有用性について検討した。10 症例のうち 1 歳未満は 3 例に過ぎないこと、必ずしも大球性貧血を呈さず正球性貧血を呈する例が多いこと、家族歴が認められる症例が 2 例のみだったこと、さらに全員 HbF 測定はしていないことなどから、古典的 / 非古典的 DBA の診断基準を満たしていた症例はそれぞれ 0/1 例に過ぎなかった。一方、網赤血球数減少・骨髄正形成・赤芽球減少を満たす 6 例のうち 5 例が eADA/GSH を用いた判別式で DBA と判定出来た。バイオマーカーの臨床的有用性を追試するために現在これらの症例の遺伝子検査を実施中である。

## 4) 遺伝子診断

### a. DBA

新規症例 27 名の遺伝子診断を行い、10 例 (*RPS19* 4 例、*RPS26* 3 例、*RPS7* 2 例、*RPL5* 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 180 例となった。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、14 家系 (非罹患者家族も含む) について、全エクソン解析を

行った。今回の解析では、DBA以外の先天性造血不全症の原因遺伝子は同定されなかった。

#### b. FA

新規4症例を加え、高田研究室にて、東海大学症例91例のFA遺伝子解析が行われた。内訳は*FANCA*:54例、*FANCB*:3例、*FANCC*:1例、*FANCD1*:1例、*FANCE*:1例、*FANCG*:22例、*FANCI*:2例、*FANCN*:1例、*FANCP*:3例（うち1例は片アレル確認のみ）、*FANCT*:2例、不明:1例であった。今回の解析では*FANCB*の1例、*FANCC*の1例、*FANCI*の2例、*FANCN*の1例が新たに確定され、*FANCP*の片アレル1例と不明1例のみがの不確定例として引き続き解析予定である。海外で比較的高頻度にみられる*FANCC*が今回の解析で初めて検出された。*FANCN*例は骨髄不全がないにも関わらず、乳児期からウィルムス腫瘍を発症し、極めて予後不良であり、海外報告例と一致した症状であった。骨髄不全の発症は*FANCG*の患者で有意に早く、造血幹細胞移植も早期に行われていた。*FANCA*患者は骨髄不全の発症が遅く、造血幹細胞移植の時期も遅い傾向にあるが、その間に白血化を来す症例が多くみられた。白血化例における骨髄染色体核型では複合型に加え、monosomyを呈する症例の予後が不良であった。

全ゲノムシーケンス、RNAシーケンスを行うことで、従来の未解決症例の多くは、既知遺伝子のスプライス異常によりFAを発症していることが明らかとなった。

まず、症例Aであるが、全ゲノムシーケンスによって*FANCL*遺伝子（NM\_018062）に、c.G1092A:p.K369Kをhomozygousで検出した。この変異はcoding内のシノニマス変異であり、エクソームでも捕まっていたが見逃しており、再度の全ゲノムシーケンス等の施行によって見直すことで変異の同定に至った。この変異はエクソン12の端にあり、スプライシングに影響してエクソン13をスキップさせる効果がRT-PCRで確認された。この部分は、E3リガーゼである*FANCL*のリングドメインの主要部分を含んでおり、*FANCL*の機能を消失させると判断できる。同じ変異は、すでにBlood 121: 138, 2013で報告されている。

次に、症例Bであるが、この症例は全ゲノムシーケンスで、*FANCC* NM\_001243743 c. 1154+5G>A

homozygousが確認された。この変異は、エクソームイントロンのジャンクションから5bpイントロンに入った部位の変異で、エクソン12と13の間のイントロンがスプライスされず、そのためにpremature stop codonが現れることが確認された。我々の一連の解析での初めての*FANCC*症例である。

症例Cは、RNAシーケンスにより*FANCB*遺伝子のエクソン7のスキッピングが確認され、エクソーム解析データを見直すと、対応してc.G1497T:p.L499Lのシノニマス変異がエクソームイントロンのジャンクションに発見された。

症例Dは、RNAシーケンスによって*PALB2*/*FANCN*遺伝子のエクソン12のスキッピングが発見され、対応してc.3350+5C>T homozygousが見出された。既報の*FANCB*変異症例における臨床所見と一致して、この症例は小児がんを発症するなど、重症と判断された。

症例Eは、エクソーム解析で、*FANCI*遺伝子のc.158-2A>G heterozygous、c.G288A, p.E96E heterozygousを見出した。前者はイントロンの変異、後者はシノニマス変異であり、共にスプライスの異常を引き起こしていた。

症例Fは、*FANCI*遺伝子のc.3346\_3347insT hetero、c.2826+3A>G heteroであり、前者はフレームシフトだが、後者はやはりスプライス異常であった。

以上の解析によって、未解決と考えていた症例9例中、6例において原因遺伝子が確定した。

*ALDH2*の母児解析を35症例について行った。出生時体重、奇形数、骨髄不全の発症日時を母児各々の*ALDH2*型で検討したところ、マウスとは異なり、母親の*ALDH2*の遺伝子型は患児の表現型や骨髄不全発症に影響を与えないことが判明した。

#### c. SA

研究期間内に3例の新規症例が登録され、うち2例において原因遺伝子が同定された。

1例目の新規症例は41歳男性、貧血精査の結果、骨髄異形成症候群（環状鉄芽球を伴う不応性貧血）として赤血球輸血などで加療されていたが、兄弟にも同様の貧血症状を認めることから、遺伝性鉄芽球性貧血の診断依頼目的で紹介となった。データ上、小球性低色素性貧血(Hb 7.4 g/dL、MCV 66fL、MCH

19.9pg) 鉄過剰症状(肝腫大、血清フェリチン 2859ng/mL)を認めていた。本人の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Hemizygous 変異(R170L)が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており(Ohba et al. Ann Hematol 2013)これが原因遺伝子であると考えた。ビタミン B6 補充は効果を認めないため、現在 5 アミノレブリン酸の有効性・安全性をみる臨床試験を施行中である。

2 例目は 41 歳男性、家族歴なし。小球性貧血の精査のため 18 歳頃に骨髄検査を施行し、鉄芽球性貧血と診断。以後、患者の自己判断で通院はされていなかった。40 歳になり、肝障害・小球性貧血で近医より紹介があり、ヘモクロマトーシスに伴う肝硬変を認めていた。骨髄検査では引き続き環状鉄芽球を認めていたため、遺伝性鉄芽球性貧血の診断依頼目的で紹介となった。本人の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Hemizygous 変異(R452H)が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており(Ohba et al. Ann Hematol 2013)これが原因遺伝子であると考えた。本症例はビタミン B6 補充の効果を認め、現在も引き続き加療中である。

3 例目は 2015 年生まれの男児、家族歴なし。ミトコンドリア(Pearson 症候群)疑いとして本調査研究に登録となった。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、少なくとも広範囲のミトコンドリア DNA 欠損を認めは明らかでなく、引き続きミトコンドリア DNA の変異の有無も含め解析中である。

また 2016 年度は、2015 年度版の先天性骨髄不全症の診断ガイドラインをもとに、一般臨床医を対象としたガイドラインの作成を行った。

ヒト *ALAS2* 遺伝子の発現制御には、*ALAS2int1Enh*が重要な役割を果たすことが知られており、特に*ALAS2int1Enh*中に存在するGATA1結合配列が重要であることが実験的に示唆されている。一方、エクソーム解析によっても原因遺伝子が不明であった遺伝性鉄芽球性貧血患者の中に、同エンハンサー配列のGATA1結合配列に塩基置換あるいは欠失変異が認められる症例が報告されているが、それらの変異が直接的に疾患発症の原因となるかどうかについては明らかではない。そこで、ゲノム編集

技術であるCRISPR/Cas9システムを用いてヒト由来赤芽球系培養細胞であるK562細胞とHuDEP2のゲノムDNA中の*ALAS2int1Enh*に欠失変異を導入し、内在性のヘム合性能への影響と、ミトコンドリアへの鉄の沈着が観察されるかどうかを検討した。その結果、K562細胞、HuDEP2細胞のいずれにおいても*ALAS2int1Enh*への欠失変異の導入により*ALAS2* mRNAの発現低下とヘモグロビン合成能の低下が認められたが、通常の継代培養の条件下では細胞質に鉄顆粒はほとんど検出されなかった。次に、それぞれの細胞を分化誘導したところ、いずれの細胞でも分化誘導前に比較して分化誘導後にはヘモグロビン合成は亢進したが、K562細胞においては、野生型の細胞も*ALAS2int1Enh*に変異を有する細胞でも、鉄染色で鉄顆粒の存在は明らかではなかった。一方、HuDEP2細胞では、野生型の細胞では分化誘導後も鉄染色により細胞質に少数の細胞で鉄顆粒が認められるのみであったが、*ALAS2int1Enh*に欠失変異を有するHuDEP2細胞では、分化誘導後、鉄染色により細胞質に多数の鉄顆粒を有する細胞が観察された。さらに、同細胞を電子顕微鏡により観察したところ、ミトコンドリア内に電子密度の高い領域が観察され、鉄染色の結果とあわせて、環状鉄芽球として矛盾しない結果であった。

#### 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。22 例中 6 例に遺伝子変異を確認し、5 例では I 型の責任遺伝子 *CDAN1* の変異(2 例が(P1129L)、1 例が(P185fs)、ex12 (N598S)、1 例が P293R、1 例が R725W、P672L)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。I 型と診断された症例では骨髄において I 型に特徴的とされる核間架橋が確認された。

#### e. DKC

Dyskeratosis congenita (DKC) 疑いの13例のうち、5例(38%) DKC1(2例)、SBDS(1例)、TINF2(2例)の変異が認められた。DKC疑いの1例はテロメア長短縮を認めていたが、ターゲットシーケンスにより、Shwachman-Diamond症候群であることが判明した。

本邦で発見された *TERT* 遺伝子変異(DKC: E280K, del334\_335, cDKC: G106W, P632R, G682D,

T726M) をオリゴ合成により作成し、pCI-neo-flag vectorでクローニングした。野生型のTERCを発現し、TERTを発現しておらず、テロメラーゼ活性を持たない Saos-2 細胞 ( Alternative Lengthening of Telomere (ALT) にてテロメアを補正) に *TERT* 野生型及び各変異を発現するpCI-neo-flag vectorをそれぞれリン酸カルシウム法でtransfectionし、48時間後に各細胞を粗抽出し、TeloTAGGG Telomerase PCR ELISAPLUS ( Roche ) により Relative telomerase activity( RTA:相対的テロメラーゼ活性) を測定した。Saos-2細胞はTERTを発現していないためテロメラーゼ活性は認められずALTにてテロメア長を補正している。

野生型のTERTに比較し、DKCで発見された E280K, del334\_335はテロメラーゼ活性に有意差はみられなかった。( RTA  $210.8 \pm 17.8$  vs.  $350.0 \pm 78.9$ ,  $319.3 \pm 85.8$   $p=0.2010$ ,  $p=0.3389$  )。一方、不全型DKCで認められたG106W, G682DはWTに比較し有意にテロメラーゼ活性が低下していた。( RTA  $210.8 \pm 17.8$  vs.  $7.4 \pm 6.3$ ,  $5.9 \pm 5.3$   $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$  )。また、不全型DKCで認められたP632R, T726MはWTに比較し有意にテロメラーゼ活性が低下しているものの ( RTA  $210.8 \pm 17.8$  vs.  $84.6 \pm 19.4$ ,  $97.6 \pm 14.7$   $p=0.0057$ ,  $p=0.0043$  ) G106W, G682Dに比較し有意にテロメラーゼ活性が上昇していた。( RTA  $7.4 \pm 6.3$  vs.  $84.6 \pm 19.4$ ,  $97.6 \pm 14.7$   $p=0.0089$ ,  $p=0.0013$  )

#### f. 先天性血小板減少症

本年度(平成28年4月から平成29年1月現在)は、13例の先天性血小板減少症を疑う症例について系統的鑑別診断解析を施行し、MYH9異常症8例、Paris-Trousseau Jacobsen症候群1例、GFI1B異常症2例の診断に至り、2例は確定診断されなかった。

GFI1B異常症診断のバイオマーカーとして末梢血塗抹標本を用いた血小板CD34局在解析を考案し、系統的鑑別診断解析および保存検体において施行し、GFI1B異常症2例の診断に至った。

#### 5) 診断基準と重症度分類の確立・改定

本年度は、本研究班で得られたデータをもとに、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診断基準、重症度分類およ

び診療ガイドラインの小改訂を行い、「2017年度版診療ガイドライン」を作成した。なお、「2017年度版診療ガイドライン」は日本小児血液・がん学会の認証を受けた後、同学会の編集書籍として平成29年度中に出版する予定である。専門医だけでなく一般小児科医をも読者対象とした実践的な内容となっている。

#### D. 考察

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)データベース構築による系統的な解析が必要である。本研究班では、初年度に当たる本年度は、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い、先天性造血不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。さらに、本研究班の研究成果を先天性骨髄不全の診療に還元するため、診断基準、重症度分類および診療ガイドラインの小改訂を行った。疾患ガイドラインの改訂にあたり、予め出版社とも協議し、日本小児血液・がん学会編集の書籍として出版することを念頭に改訂作業を行った。最新のデータを含みながらより分かりやすい内容であり、専門医だけでなく一般小児科医の啓蒙活動にも大きく役立つことが期待される。

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。まだ約40%が原因遺伝子不明であるが、欧米からのデータと大きな差のないデータベースの構築が進んでいると思われる。

本研究事業とAMEDの「稀少小児遺伝性血液疾患研究班」(小島班)の連携研究により、新規原因候補遺伝子 *RPS15A* を見出した。本年度は、AMED-DBA研究班(伊藤班)との連携により、*RPS15A*の機能解析をゼブラフィッシュや赤芽球細胞株を用いた系で行い、DBAの原因遺伝子であることを確定し、*RPL27*, *RPS27*に次いで、我が国から新規に発見された3番目の原因遺伝子として報告した(Ikeda F et al, Haematologica 2016)。

今年度は新たにDBA 疑い10症例を解析し、Vlachosらにより提唱されている従来診断基準と



の比較で、eADA/GSH同時測定の有用性について検討した。10症例のうち1歳未満は3例に過ぎないこと、必ずしも大球性貧血を呈さず正球性貧血を呈する例が多いこと、家族歴が認められる症例が2例のみだったこと、さらに全員HbF測定はしていないことなどから、古典的/非古典的DBAの診断基準を満たしていた症例はそれぞれ0/1例に過ぎなかった。一方、網赤血球数減少・骨髄正形成・赤芽球減少を満たす6例のうち5例がeADA/GSHを用いた判別式でDBAと判定出来た。非DBAと判定された症例2については頻回輸血症例であり、正常赤血球由来のeADA/GSHが影響した可能性が高い。

家族歴がなく、遺伝子検査結果が未着の場合、先天奇形の有無、網赤血球数減少+骨髄所見と2つのバイオマーカー測定結果を用いた判別式によってDBAを診断することになる。今回検討した10症例のうち、家族歴があるのは2例、先天奇形を有する症例は4例であり、従来のDBA診断基準で古典的/非古典的DBAと診断可能な例はそれぞれ0/1例であった。

注意すべき点として、末梢血白血球数・血小板数が正常で、網赤血球数減少を伴う高度の貧血を有する症例において、骨髄細胞密度が「低形成」と記載されている例が散見された。診断基準としての「赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を有する」の判定にはより慎重さが必要であると考えられ、将来的には骨髄細胞の表面マーカーを用いたより具体的な診断項目の設定が必要と考えられた。

また、今回はRP遺伝子異常の解析結果が揃わず、2つの大支持基準の一方が欠けていた上に、HbFの測定もほぼ全例で行われなかったため、非古典的DBAの診断基準の判定も困難であった。HbFについては年齢による基準値の変動や、測定の困難さもあり支持基準の1項目としての妥当性に問題があると考えられる。

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25例登録され、うち68%と大多数はALAS2の異常を認めた。ALAS2変異に伴う遺伝性鉄芽球性症例の約半数はALAS2の補酵素であるビタミンB6が有効であるが、不応例においては根治的療法がなく重症な経過をたどりうる。現在、ビタミンB6不応例に対してはALAS2にて触媒・産生される5アミノレブリン酸の内服の有効性・

安全性について臨床研究を行っている。本研究成果が今後の診断ガイドラインの改訂に寄与しうるかもしれない。

今回の検討では、ALAS2int1Enhへの欠失変異の導入により、慢性骨髄性白血病由来のK562細胞でも、ヒト臍帯血由来のHuDEP2細胞でもALAS2 mRNAの発現量は低下し、ヘモグロビン合性能も低下した。すなわち、ALAS2int1Enhの変異が内在性のALAS2遺伝子の発現の制御に重要な役割を果たすことが明らかとなった。しかしながら、分化誘導なしにはこれらの細胞ではミトコンドリアへの鉄の沈着も明らかではなかった。一方、それぞれの細胞を分化誘導したところ、K562細胞では明らかではなかったが、ALAS2int1Enhに欠失変異を有するHuDEP2細胞でのみ、環状鉄芽球と類似した鉄の沈着が細胞質で観察された。HuDEP2細胞でのみ観察されてK562細胞では観察されなかった理由は明らかではないが、K562細胞では様々な分化誘導によってヘモグロビン合成は増加しても脱核することが無いのに対し、HuDEP2細胞では脱核するまで分化しうるものが大きく影響するのではないかと推察している。すなわち、環状鉄芽球はある特定の分化段階の赤芽球でのみ観察され、K562細胞は既にその分化段階を経過してしまっているか、あるいは分化誘導によってもその分化段階に到達しない可能性が高いのではないかと推察している。遺伝性鉄芽球性貧血症患者の骨髄においても、全ての赤芽球で鉄顆粒の沈着が観察される訳ではないことも、この推察を裏付けると考えているが、詳細は不明である。今後は、HuDEP2細胞を用いて遺伝性鉄芽球性貧血症の原因遺伝子として知られているALAS2以外の遺伝子、例えばSLC25A38やGLRX5、あるいはABCB7などの欠失変異体を作成し、分化誘導により環状鉄芽球が観察されるかどうかを検討する予定である。

FAの遺伝子変異は現時点で21におよび、FA遺伝子毎の臨床的特徴も徐々に明らかになりつつある。わが国のFA遺伝子型による臨床症状も海外とほぼ一致した傾向にあるが、発症の比率は民族による差がみられ、引き続き、日本人における疫学集積が必要である。ALDH2のバリエーションはわが国含む東アジアを中心とした地域にみられ、特に重症病型と関連して重要である。今後は骨髄不全の進行、白血化や



固形がんの発症を加味した重症度分類が必要である。

従来施行したエクソーム解析は、多くのFA症例で原因遺伝子を確定させる非常にパワフルな方法だが、それでも一部に未解決症例が残っていた。今回の解析で、RNAシーケンスなどによってスプライス異常などに気付くことができた。結果としては、見逃されていたシノニマス変異、スプライスサイト変異によることが多く、今後の解析において教訓を与えるものとなった。

我が国でも CDA 患者が一定数存在することが明らかになったが、諸外国に比べ稀な疾患なのか、軽症例が多く見逃されているのかなは未だに不明である。遺伝子解析を進めるとともにスクリーニングする集団を広げていき、実態を明らかにする必要がある。実際、臨床的に CDA と診断された症例で通常は遺伝性楕円赤血球症でみられる *SPTA* 遺伝子の変異や遺伝性球状赤血球症でみられる *ANK1* 遺伝子の変異が見つかった。次世代シーケンスによる解析で、臨床的に CDA と診断された症例から、溶血性貧血の原因遺伝子の変異を複数例に認めた。また、DKC と診断された症例に、SDS であることが判明した症例が認められた。この事実は、他の遺伝性血液疾患と CDA・DKC の鑑別診断は困難であることを示唆し、これらの疾患における遺伝子診断の重要性が再確認された。

新たに作成した重症度分類は今後、患者の取扱いに際して有用と考えられる。

国際的には毎年、新たな変異遺伝子が同定されている。I型では *CDAN1* に加えて *C15ORF41* 遺伝子の変異が中東と東南アジアの家系で見つかった。なお、II型で報告されている *SEC23B* 変異が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。今後国内症例を対象に検討する必要がある。

本邦のDKC症例で発見された *TERT* 変異のテロメラーゼ活性の障害を *in vitro* で確認をした。不全型DKCで発見されたG106WとG682Dは、テロメラーゼ活性を完全に障害し原因遺伝子変異として間違いないと考える。また、不全型DKCで認められたP632RとT726Mはテロメラーゼ活性が有意に低下をしているが、その障害の程度は野生型の約50%程度で臨床的に不全型DKCの表現型となった原因をよく示している。一方、DKC症例で発見されたE280Kと

del334\_335はテロメラーゼ活性に障害を与えずこれらの変異がDKCの原因遺伝子であったかは懐疑的である。しかし、Saos-2細胞がテロメラーゼ活性を介さずALTにてテロメア長補正をしているようにテロメア長制御はテロメラーゼ活性だけがすべてではない。これらの遺伝子変異が別のテロメア制御機構を障害してDKCの病態に関与をしている可能性は完全には否定できない。

今回の機能解析結果より症例によっては遺伝子変異のみでDKCを診断するのは難しいことが明らかになった。

近年、先天性血小板減少症のなかで大型/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13例を解析し、11例(84.6%)の症例で確定診断が得られた。MYH9異常症は8例(61.5%)と最も高頻度に診断された。MYH9異常症8例中、4例では白血球封入体を認めず、原因不明の血小板減少症あるいは新生児同種免疫性血小板減少症と診断されていたが、末梢血塗抹標本を用いたミオシン免疫蛍光染色解析と局在分類により確定診断された。

2013年に全エクソン解析により同定されたGFI1B異常症は血小板 顆粒減少と赤血球形態異常を有する先天性巨大血小板症である。GFI1Bは巨核球赤芽球特異的転写因子であり、ドミナントネガティブ変異により本来転写抑制されるCD34分子が巨核球と血小板に発現することが報告されていた。本研究において考案した末梢血塗抹標本を用いた血小板CD34発現解析は簡便であり、未診断症例の保存標本においても明確な陽性所見を得た。すなわち、GFI1B異常症診断のバイオマーカーとして有用であることが示された。

## E . 結論

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い、先天性造血不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。遺伝性血液疾患の鑑別診断は臨床診断のみでは困難であるため、次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断を継続した。

本年度は、本研究班で得られたデータをもとに、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診断基準、重症度分類および診療ガイドラインの小改訂を行い、「2017年度版診療ガイドライン」を作成した。なお、「2017年度版診療ガイドライン」は日本小児血液・がん学会の認証を受けた後、同学会の編集書籍として平成29年度中に出版する予定である。専門医だけでなく一般小児科医をも読者対象とした実践的な内容となっている。

## F . 健康危険情報

該当せず

## G . 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 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, Md, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. **Genet Med**. 2017 [Epub ahead of print]
  - 2) Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Uechi T, Ishida S, Nakajima Y, Sasahara Y, Okuno Y, Kanazaki R, Terui K, Kamio T, Kobayashi A, Fujita T, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Muramatsu H, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, Ito E. Exome sequencing identified *RPS15A* as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. **Haematologica**. 2017;102(3):e93-e96.
  - 3) Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. **Br J Haematol**. 2016;175(3):457-461.
  - 4) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, Ito E, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. **Blood Cells Mol Dis**. 2016;59:31-6.
  - 5) Imai J, Suzuki T, Yoshikawa M, Dekiden M, Nakae H, Nakahara F, Tsuda S, Mizukami H, Koike J, Igarashi M, Yabe H, Mine T. Fatal Hemorrhagic Gastrointestinal Angioectasia after Bone Marrow Transplantation for Dyskeratosis Congenita. **Intern Med**. 2016; 55(23): 3441-3444.
  - 6) Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Miki M, Okada K, Hashii Y, Inoue M, Cho Y, Koh K, Goto H, Kajiwara R, Hyakuna N, Kato K, Morio T, Yabe H; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of second transplantation and donor lymphocyte infusion for donor mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation for nonmalignant diseases. **Pediatr Blood Cancer**. 2016 Dec;63(12): 2221-2229. doi: 10.1002/pbc.26141.
  - 7) 矢部みはる, 矢部普正. Fanconi貧血 臨床診断・検査・治療. **日本臨床** 2017;75(増刊1): 414-417.
  - 8) 矢部普正, 矢部みはる. 成人のFanconi貧血の特徴と管理. **日本臨床** 2017;75(増刊1): 418-421.
  - 9) Ichimura T, Yoshida K, Okuno Y, Yujiri T, Nagai K, Nishi M, Shiraishi Y, Ueno H, Toki T, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hara T, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Ito E, Ogawa S, Ohga S. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. **Int J Hematol**. 2017 Apr;105(4):515-520.
  - 10) Elmahadi S, Muramatsu H, Kojima S. Allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation for dyskeratosis congenita. **Curr Opin Hematol.** 2016 Nov;23(6):501-507.
- 11) Imashuku S, Muramatsu H, Sugihara T, Okuno Y, Wang X, Yoshida K, Kato A, Kato K, Tatsumi Y, Hattori A, Kita S, Oe K, Sueyoshi A, Usui T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanno H. PIEZO1 gene mutation in a Japanese family with hereditary high phosphatidylcholine hemolytic anemia and hemochromatosis-induced diabetes mellitus. **Int J Hematol.** 2016 Jul;104(1):125-9.
  - 12) Sato K, Shimomuki M, Katsuki Y, Takahashi D, Kobayashi W, Ishiai M, Miyoshi H, Takata M, Kurumizaka H. FANCI-FANCD2 stabilizes the RAD51-DNA complex by binding RAD51 and protects the 5'-DNA end. **Nucleic Acids Res.** 2016 Sep 30. pii: gkw876. PMID: 27694619.
  - 13) Katsuki Y, Takata M. Defects in HR repair behind the human diseases: FA and HBOC. **Endocr Relat Cancer.** 2016 Oct;23(10): T19-37.
  - 14) Hashimoto K, Sharma V, Sasanuma H, Tian X, Takata M, Takeda S, Swenberg J and Nakamura J. Poor recognition of O6-isopropyl dG by MGMT triggers double strand break-mediated cell death and micronucleus induction in FANCD1-deficient cells. **Oncotarget** 2016 Jul 29. doi: 10.18632/oncotarget.10928. [Epub ahead of print]
  - 15) Sivapalaratnam S, Westbury SK, Stephens JC, Greene D, Downes K, Kelly AM, Lentaigne C, Astle WJ, Huizinga EG, Nurden P, Papadia S, Peerlinck K, Penkett CJ, Perry DJ, Roughley C, Simeoni I, Stirrups K, Hart DP, Tait RC, Mumford AD; NIHR BioResource., Laffan MA, Freson K, Ouwehand WH, Kunishima S, Turro E. Rare variants in GP1BB are responsible for autosomal dominant macrothrombocytopenia. **Blood** 2017;129(4):520-524.
  - 16) Ogawa Y, Kunishima S, Yanagisawa K, Osaki Y, Uchiyama Y, Matsumoto N, Tokiniwa H, Horiguchi J, Nojima Y, Handa H. Successful management of perioperative hemostasis in a patient with Glanzmann thrombasthenia who underwent a right total mastectomy. **Int J Hematol.** 2017;105(2):221-225.
  - 17) Yamashita Y, Matsuura R, Kunishima S, Oikawa Y, Ariizumi H, Hamada S, Shirato N, Matsuoka R, Ogawa K, Sekizawa A. Perinatal Management for a Pregnant Woman with an MYH9 Disorder. **Case Rep Obstet Gynecol.** 2016;2016:6730174.
  - 18) Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Muramatsu H, Kobayashi R, Furukawa K, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Kunishima S. Functional characterization of a novel GFI1B mutation causing congenital macrothrombocytopenia. **J Thromb Haemost.** 2016;14(7):1462-9.
  - 19) Simeoni I, Stephens JC, Hu F, Deevi SV, Megy K, Bariana TK, Lentaigne C, Schulman S, Sivapalaratnam S, Vries MJ, Westbury SK, Greene D, Papadia S, Alessi MC, Attwood AP, Ballmaier M, Baynam G, Bermejo E, Bertoli M, Bray PF, Bury L, Cattaneo M, Collins P, Daugherty LC, Favier R, French DL, Furie B, Gattens M, Germeshausen M, Ghevaert C, Goodeve AC, Guerrero JA, Hampshire DJ, Hart DP, Heemskerk JW, Henskens YM, Hill M, Hogg N, Jolley JD, Kahr WH, Kelly AM, Kerr R, Kostadima M, Kunishima S, Lambert MP, Liesner R, Lopez JA, Mapeta RP, Mathias M, Millar CM, Nathwani A, Neerman-Arbez M, Nurden AT, Nurden P, Othman M, Peerlinck K, Perry DJ, Poudel P, Reitsma P, Rondina MT, Smethurst PA, Stevenson W, Szkotak A, Tuna S, van Geet C, Whitehorn D, Wilcox DA, Zhang B, Revel-Vilk S, Gresele P, Bellissimo DB, Penkett CJ, Laffan MA, Mumford AD, Rendon A, Gomez K, Freson K, Ouwehand WH, Turro E. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited

bleeding, thrombotic, and platelet disorders. **Blood** 2016;127(23): 2791-803.

- 20) Wasano K, Matsunaga T, Ogawa K, Kunishima S. Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with MYH9 disorder. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** 2016;273(11):3547-3552.
- 21) Yokoi S, Kunishima S, Takahashi Y, Morishita M, Kojima S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations. **Ann Hematol.** 2016;95(5): 831-3.
- 22) Moriya K, Suzuki T, Watanabe Y, Saito-Nanjo Y, Niizuma H, Onuma M, Rikiishi T, Kakuta F, Abukawa D, Yamaguchi H, Sasahara Y, Kure S. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in a patient with novel compound heterozygous RTEL1 gene mutations. **Pediatric Blood & Cancer** 2016 Sep;63(9):1683-4.

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Ito E, Yoshida K, Toki T, Saida S, Watanabe K, Nakamura M, Terui K, Nakahata T, Miyano S, Watanabe A, Ogawa S. Genetic and Epigenetic Alterations in Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome. **Fifth JCA-AACR Special Joint Conference -The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics** (招待講演)(2016年7月15日, 千葉).
- 2) Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh K, M. Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K, Ito E. Analysis of *GATA1* mutations in Down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis and clinical impacts of *GATA1* mutation types: A report from the JPLSG TAM-10 study. **58th Annual Meeting & Exposition** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ).
- 3) Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Gene expression profiles and methylation analysis in Down syndrome related acute lymphoblastic leukemia. **58th Annual Meeting & Exposition** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ).
- 4) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Operate Erythro-myeloid Competitive Differentiation by Responding to Environmental Changes. **The 58th American Society of Hematology** (2016年, 米国・サンディエゴ).
- 5) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Kamata M, Tamai Y, Nakamura Y, Kawamata S, Harigae H. Generation of induced pluripotent stem cell-derived erythroblasts from a patient with X-linked sideroblastic anemia. **The 58th American Society of Hematology** (2016年, 米国・サンディエゴ).
- 6) Yabe M, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Shimizu T, Takakura H, Koh K, Ito E, Kojima S, Hira A, Takata M, Yabe H. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. **28th Annual Fanconi anemia research fund scientific symposium** (September 2016, Seattle, USA).
- 7) 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. **ASH 2016 アメリカ血液学会** (2016年12月, サンディエゴ).

- 8) Kohara H, Ogura H, Aoki T, Sakamoto C, Ogawa Y, Miyamoto S, Kanno H, Tani K. Generation and functional analysis of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) patient-specific induced pluripotent stem Cells. **58th Annual Meeting & Exposition** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ) .
- 9) Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Iwasaki T, Ondo Y, Kawakami T, Nakagawa S, Ozono S, Inada H, Kanno H. The novel missense mutation of GATA1 caused red cell adenosine deaminase overproduction associated with congenital hemolytic Anemia. **58th Annual Meeting & Exposition** (2016年12月3-6日, 米国・サンディエゴ) .
- 10) Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. Next-generation sequencing in diagnosis of congenital hemolytic anemia. **the 5th TSH International Symposium Red Cell Disorders: From Bench to Bedside** (2016年5月20-22日, タイ・バンコク) .
- 11) Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. Congenital hemolytic anemia due to red cell enzymopathies. **the 5th TSH International Symposium Red Cell Disorders: From Bench to Bedside** (2016年5月20-22日, タイ・バンコク) .
- 12) Takata M. Pathogenesis of Fanconi anemia: an update. **INTERNATIONAL CONFERENCE ON “REVOLUTION OF LABORATORY MEDICINE IN MODERN BIOLOGY”** (招待講演) (2017年2月15-17日, ムンバイ) .
- 13) Inano S, Sato K, Knies K, Katsuki Y, Nakada S, Takaori-Kondo A, Ishiai M, Schindler D, Kurumizaka H, Takata M. Novel Fanconi anemia E3 ligase RFW3 promotes removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites during ICL repair. **28th Annual Fanconi Anemia research frund Scientific Symposium**. (2016年9月15-18日, ベルビュー・米国) .
- 14) Yabe M, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Shimizu T, Takakura H, Koh K, Ito E, Kojima S, Hira A, Takata M and Yabe H. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in Japanese Fanconi anemia patients. **28th Annual Fanconi Anemia research frund Scientific Symposium**(2016年9月15-18日, ベルビュー・米国) .
- 15) Okada S, Kagawa R, Fujiki R, Kato Z, Ohnishi H, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Kobayashi M. Loss-of-function and dominant negative STAT1 coiled-coil domain mutations in MSMD. **Congress of Asia Pacific Society for Immunodeficiencies** (2016年4月30日, 大阪) .
- 16) Mizoguchi Y, Karakawa S, Doi T, Shimomura M, Tomioka K, Sakata S, Furue A, Chijimatsu I, Okada S, Miki M, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful hematopoietic stem cell transplantation in ten patients with severe congenital neutropenia using an intensive immunosuppressive conditioning regimen: The results of a single institute. **The 21st Congress of European Hematology Association** (2016年6月12日, コペンハーゲン・デンマーク) .
- 17) Okada S, Fujiki R, Kagawa R, Tsumura M, Kong X, Sakata S, Nishimura S, Kato Z, Ohnishi H, Itan Y, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Casanova JL, Ohara O, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human STAT1 to estimate the loss-or gain-of-function nature of variants. **The 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies** (2016年9月22日, バルセロナ・スペイン) .
- 18) Asano T, Tsumura M, Okada S, Kobayashi M. Flow cytometry based simple diagnosis of activated PI3Kδ syndrome by evaluating pAKT in circulating B cells. **The 17th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies** (2016年9月22日, バルセロナ・スペイン) .
- 19) Mizoguchi Y, Miki M, Furue A, Nishimura S, Shimomura M, Tomioka K, Sakata S,

- Chijimatsu I, Karakawa S, Okada S, Doi T, Nakamura K, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using an Immunosuppressive Conditioning Regimen in Ten Patients with Severe Congenital Neutropenia. A Single-Institute Experience. **The 58<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2016年12月3-6日, サンディエゴ).
- 20) 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. **58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition** (2016年12月, 米国・サンディエゴ).
- 21) Yamashita Y, Matsuura R, Oikawa Y, Hamada S, Ariizumi H, Odawara K, Koyano M, Nishii S, Muramoto T, Takenaka S, Nakayama K, Matsumoto K, Ichihara M, Sasaki Y, Shiroto N, Matsuoka R, Ogawa K, Kunishima S, Sekizawa A. A case report of management including perinatal genetic counseling for May Hegglin Anomaly in pregnancy that low platelets counts made the opportunity to diagnose. **The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics** (2016年4月, 京都).
- 22) Kunishima S, Kada A, Hao J. Further classification of neutrophil non-muscle myosin heavy chain IIA localization for efficient genetic diagnosis of *MYH9* disorders. **XXIX International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology** (2016年5月, イタリア・ミラノ).
- 23) Kunishima S. Differential diagnosis of congenital macrothrombocytopenia (symposium). **62nd Annual SSC Meeting of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2016年5月, フランス・モンペリエ).
- 24) Kunishima S, Saito H. Differential diagnosis of congenital macrothrombocytopenia-12-year experience in Nagoya-Platelets2016. **9<sup>th</sup> International Symposium** (2016年9月, 米国・ウィルズリー).
- 25) Chu Y, Rabbolini D, Gabrielli S, Kunishima S, Stevenson W, Ward C, Morel-Kopp MC. MYH9 disorders are not uncommon in Australia and New Zealand: results from a platelet next generation sequencing (NGS) project. **Annual Scientific Meetings of the HAA (Haematology Society of Australia and New Zealand, Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion and the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis)** (2016年11月, オーストラリア・メルボルン).
- 26) Rabbolini DJ, Morel-Kopp MC, Chen Q, Gabrielli S, Best G, Dunlop L, Chew LP, Blair N, Brighton TA, Singh N, Fixter K, Kunishima S, Ward CM, Stevenson WS. Megakaryocyte and platelet CD34+ surface expression is increased by mutation of the GFI1B transcription factor and is independent of the affected functional domain. **Cell Biology of Megakaryocytes & Platelets, Fundamental Biology and Disorders of the Megakaryocyte Lineage: From Hematopoietic Stem Cell to Hemostasis, Gordon Research Conference** (2017年2月, イタリア・ルッカ).
- 国内学会
- 1) Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sasaki S, Kudo K, Kamio T, Sato T, Ikeda F, Ito E. Dysegregation of *KIT* expression by GATA1s in TAM and acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome. **第78回日本血液学会学術集会** (2016年10月15日, 横浜).
- 2) Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. DNA methylation analysis in

- acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome. **第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2016 年 12 月 15 日, 東京) .
- 3) 照井君典, 土岐力, 濱麻人, 村松秀城, 長谷川大輔, 朴明子, 岩本彰太郎, 多賀崇, 柳澤龍, 康勝好, 林泰秀, 足立壯一, 水谷修紀, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗. 一過性異常骨髓増殖症における GATA1 遺伝子変異 JPLSG TAM-10 登録症例の解析(GATA1 mutation status in infants with transient abnormal myelopoiesis: A report from the JPLSG TAM-10 study). **第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2016 年 12 月 15 日, 東京) .
  - 4) Kondo A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Sawada K, Harigae H. Identification of a novel putative mitochondrial protein FAM210B associated with erythroid differentiation. **第 78 回日本血液学会** (2016 年 10 月, 横浜) .
  - 5) Saito K, Inokura K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythroblasts. **第 78 回日本血液学会** (2016 年 10 月, 横浜) .
  - 6) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Okitsu Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates dendritic cell differentiation. **第 78 回日本血液学会** (2016 年 10 月, 横浜) .
  - 7) 矢部普正. 遺伝性疾患に対する同種造血細胞移植. **第 78 回日本血液学会学術集会**(教育講演) (2016 年 10 月 15 日, 横浜) .
  - 8) Koike T, Ohtsubo K, Fukumura A, Shimizu T, Takakura H, Nakae S, Mochizuki H, Morimoto T, Kato S, Yabe M, and Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndrome. **第 39 回日本造血細胞移植学会総会**(2017 年 3 月 3 日, 松江) .
  - 9) Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraiishi Y, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical sequencing of 209 patients with suspected inherited bone marrow failure syndromes. **第 78 回日本血液学会学術集会** (2016 年 10 月 14 日, 横浜) .
  - 10) Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraiishi Y, Sekiya Y, Nishio N, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S, Hama A, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Ito M, Kojima S. Genetic background of bone marrow failure syndromes in children. **第 78 回日本血液学会学術集会** (2016 年 10 月 14 日, 横浜) .
  - 11) Muramatsu H. Application of next-generation sequencing on bone marrow failure and hematological diseases. **第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2016 年 12 月 15 日, 東京) .
  - 12) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Bone marrow transplantation for children with acquired bone marrow failure. **第 39 回日本造血細胞移植学会総会**(2017 年 3 月 3 日, 松江) .
  - 13) 井島廣子, 古賀正史, 中村倫子, 松下文美, 坂本英美, 岩崎剛, 松本理恵, 陣内富男, 梶原敬三, 稗島州雄, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭. HbA1c が偽性低値を示したエノラーゼ異常症の 1 例. **糖尿病** 2016;59(1):S-349.
  - 14) 小林博人, 稲田紹子, 菅野仁. 末梢血ガンマ・デルタ型 T 細胞の及ぼす腎癌予後への影響. **東京女子医科大学総合研究所紀要** 2016; 35:100-1.
  - 15) 北澤淳一, 田中朝志, 牧野茂義, 菅野仁, 高橋孝喜, 半田誠. 平成 26 年度血液管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告 小規模施設に焦点を当てて(第 3 報). **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):417.
  - 16) 高源ゆみ, 緒方康貴, 小林博人, 菅野仁. 再生医療等安全性確保法に基づく細胞療法実施態勢の確立. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):407.
  - 17) 久保田友晶, 岡本好雄, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 当院における手術準備血の T&S 活用状況. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):393.



- 18) 中林恭子, 松田和樹, 千野峰子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 低温保存した腹水・胸水の濾過濃縮再静注法 (CART) の有効性を検討する臨床研究. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):353.
- 19) 今野マユミ, 小出由美, 岡本好雄, 小野慎吾, 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 岡田真一, 中林恭子, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 学会認定・臨床輸血看護師としての5年を振り返って. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):335.
- 20) 北澤淳一, 田中朝志, 牧野茂義, 菅野仁, 高橋孝喜, 半田誠. 平成26年度血液管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告外来輸血に焦点を当てて. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):305.
- 21) 北澤淳一, 田中朝志, 牧野茂義, 菅野仁, 高橋孝喜, 半田誠. 平成26年度血液管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告 病院外での輸血に焦点を当てて. **日本輸血細胞治療学会誌** 2016;62(2):305.
- 22) 大賀正一, 猪股裕紀洋, 菅野仁, 田村正徳, 八重樫伸生. 見過ごせないウイルス感染症ヒトパルボウイルス B19. **Pharma Medica** 2016;34(5):81-90.
- 23) 谷諭美, 花谷あき, 佐原真澄, 松丸重人, 千葉幸英, 鶴田敏久, 菅野仁, 中舘尚也, 永田智. 酸素親和性の上昇を認めた不安定ヘモグロビン症の1例. **日本小児科学会雑誌** 2016;120(1):98.
- 24) 岩崎拓也, 山本俊至, 村松秀城, 奥野友介, 佐藤裕子, 三井哲夫, 小野田正志, 矢野未央, 小松博史, 坂本謙一, 青木貴子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 小倉浩美, 小島勢二, 菅野仁. 先天性溶血性貧血の診断におけるターゲットシーケンシングの有用性. **第78回日本血液学会学術集会** (2016年10月14日, 横浜).
- 25) 高田穰. 新規ファンコニ貧血原因遺伝子であるRFWD3/FANCWの相同組換え修復における役割の解明. **第8回群馬大学 Genome Damage Discussion Group セミナー** (招待講演)(2016年12月21日, 前橋).
- 26) Takata M. "Genetic basis for childhood bone marrow failure and malignancies" A novel Fanconi anemia gene regulates ICL repair and homologous recombination. **第58回日本小児血液・がん学会学術集会シンポジウム** (招待講演)(2016年12月15-17日, 東京).
- 27) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田穰. 新規ファンコニ貧血遺伝子RFWD3による相同組換え修復制御メカニズム. **九州大学薬学部・藤田雅俊研究室研究セミナー** (招待講演).
- 28) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 石合正道, 中田慎一郎, 胡桃坂仁志, 高田穰. 相同組換えにおけるRPAおよびRAD51の動態制御はRFWD3によるユビキチン化に依存する. **第75回日本癌学会学術総会 シンポジウム18 がんにおける染色体・ゲノム不安定性の分子基盤** (2016年10月6-8日, 横浜).
- 29) 稲野将二郎, 佐藤浩一, 勝木陽子, 中田慎一郎, 石合正道, 胡桃坂仁志, 高田穰. An E3 ligase RFWD3 is a critical component that facilitates RPA and RAD51 dynamics in homologous recombination. 放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて. **放射線影響学会第59回大会** (ワークショップ)(招待講演)(2016年10月26日, 広島).
- 30) 石合正道. 放射線・ゲノムストレスに対抗する多彩な生命システムの解明に向けて. **放射線影響学会第59回大会** (ワークショップ)(2016年10月26日, 広島).
- 31) 田部井由依, 大橋由佳, 坂本裕貴, 小摩木里奈, 穀田哲也, 勅使河原愛, 飯島健太, 高田穰, 小松賢志, 田内広. 損傷応答キナーゼ活性が相同組換え修復に与える影響. **放射線影響学会第59回大会** (2016年10月26-28日, 広島).
- 32) 江見咲栄, 太田陽香, 河本知恵, 大西佑治, 木村献, 東良紘, 市村卓也, 工藤敬子, 高橋一雅, 楠田剛, 福永真之介, 今井耕輔, 金兼弘和, 大賀正一. 汎血球減少が自然軽快したikaros欠損症の新生児. **第26回日本産婦人科・新生児血液学会** (2016年7月1-2日, 長崎).
- 33) 市村卓也, 江見咲栄, 東良紘, 飯田恵庸, 太田陽香, 河本友恵, 木村献, 高橋一雅, 楠田剛, 星野顕宏, 金兼弘和, 長谷川俊史, 大賀正一.

- 造血および免疫不全が自然寛解した Ikaros 欠損症の新生児例．第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月 15 日-17 日, 東京)。
- 34) 大賀正一．先天性溶血性貧血における遺伝子診断．第 78 回日本血液学会 (教育講演 40) (2016 年 10 月 14 日, 横浜)。
- 35) 大賀正一．先天性血液疾患の遺伝子診断～溶血性貧血と血栓症～．第 17 回日本検査血液学会学術集会 (ランチョンセミナー13) (2016 年 8 月 7 日, 福岡)。
- 36) 久保田美子, 野村和美, 蝦名真行, 金子桐子, 加藤恭丈, 古山和道．非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) の CLPXP による翻訳後修飾．第 89 回日本生化学会大会 (2016 年 9 月, 仙台)。
- 37) 野村和美, 久保田美子, 金子桐子, 蝦名真行, 古山和道．ヒト CLPX-CLPP 複合体によるミトコンドリアマトリクスのタンパク質品質管理機構の解明．第 89 回日本生化学会大会 (2016 年 9 月, 仙台)。
- 38) 濱麻人, 真部淳, 長谷川大輔, 野沢和江, 成田敦, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二．小児再生不良性貧血および低形成骨髄異形成症候群における臨床的予後の比較．第 78 回日本血液学会学術集会 (2016 年 10 月, 横浜)。
- 39) 濱麻人, 真部淳, 長谷川大輔, 野沢和江, 成田敦, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二．小児再生不良背貧血および骨髄異形成症候群の形態中央診断: 1500 例のまとめ．第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月, 東京)。
- 40) Kanegane H. Pancytopenia and primary immunodeficiency diseases. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月, 東京)。
- 41) 福村明子, 大坪慶輔, 小池隆志, 森本克, 望月博之, 國島伸治．急性虫垂炎を契機に診断に至った MYH9 異常症の男児例．第 119 回日本小児科学会学術集会 (2016 年 5 月, 札幌)。
- 42) 青木孝浩, 國島伸治, 山下晴喜, 太田節雄．先天性白内障を呈した MYH9 異常症の 1 例 第 119 回日本小児科学会学術集会 (2016 年 5 月 札幌)。
- 43) 神田健志, 佐藤彩, 安部大輔, 西島節子, 石上毅, 國島伸治．Bernard-Soulier 症候群のブラジル人女児．第 75 回日本小児科学会滋賀地方会 (2016 年 5 月, 大津)。
- 44) 影山玲子, 植田寛子, 橋爪秀夫, 國島伸治．臀部の皮疹を契機に確定診断された Epstein 症候群の 1 例．第 115 回日本皮膚科学会総会 (2016 年 6 月, 京都)。
- 45) 國島伸治, 嘉田晃子, Hao Jihong, 北村勝誠．MYH9 異常症遺伝子診断のための好中球ミオシン局在解析の細分類．第 38 回日本血栓止血学会学術集会 (2016 年 6 月, 奈良)。
- 46) 國島伸治．ITP の鑑別診断と実践的アプローチ (教育講演)．第 17 回日本検査血液学会学術集会 (2016 年 8 月, 福岡)。
- 47) 佐分利能生, 大塚英一, 宮崎泰彦, 河野克也, 國島伸治．May-Hegglin 異常．第 30 回日本臨床内科医学会 (2016 年 10 月, 東京)。
- 48) 國島伸治, 北村勝誠, 山村喜美．新規検査法により診断された先天性巨大血小板症．第 70 回国立病院総合医学会 (2016 年 11 月, 那覇)。
- 49) 中矢雅治, 時政定雄, 濱崎考史, 村松秀城, 小島勢二, 奥野友介, 吉田健一, 小川誠司, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 國島伸治．先天性巨大血小板症の新規病因遺伝子 (PLCB3) の機能解析．第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月, 東京)。
- 50) 中館尚也, 石黒精, 小林尚明, 國島伸治, 笹原洋二, 前田尚子, 高橋幸博．小児期特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療に関する疫学調査．第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月, 東京)。
- 51) 神田健志, 國島伸治, 佐藤彩, 安部大輔, 西島節子, 石上毅．ベルナル・スーリエ症候群のブラジル人女児．第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2016 年 12 月, 東京)。
- 52) 左信哲, 宮下恵実子, 鞍谷沙織, 橋本泰佑, 平野翔堂, 中村千華, 松田百代, 奥廣有喜, 古家信介, 山本浩継, 河津由紀子, 吉川真紀子, 徳永やすゆき, 加藤秀樹, 笹原洋二, 國島伸治, 茶山公祐．破碎赤血球を伴う溶血性貧血を呈し診断に苦慮した先天性無巨核球性血小板減少症

の1例. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会(2016年12月, 東京).

- 53) 川口裕之, 小倉友美, 三井-關中佳奈子, 關中悠仁, 國島伸治, 野々山恵章. Target sequence による先天性血小板減少症のスクリーニング(続報). 第24回小児ITP研究会(2016年12月, 東京).
- 54) 國島伸治. GFI1B 異常症の病態と検査診断. 第24回小児ITP研究会(2016年12月, 東京).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記すべきことなし

表1.

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	47
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	4	5
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	・
PNH	No data	・	・	・	・	・	・	0	3	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	5
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	No data	1	0	0	1	0	0	1	0
Sideroblastic anemia	No data	No data	2	1	1	0	1	0	1	0
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	・
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	11
Cong. Spherocytosis	No data	・	・	・	54	49	26	48	43	55
Cong. Elliptocytosis	No data	・	・	・	2	1	1	2	1	0
G6PD deficiency	No data	・	・	・	5	5	3	3	6	7
PK deficiency	No data	・	・	・	0	0	0	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	No data	・	・	・	2	0	0	0	0	2
Sickel cell disease	No data	・	・	・	1	1	0	1	1	0
Unstable hemoglobinopathy	No data	・	・	・	1	0	0	0	1	4
Thalasemia	No data	・	・	・	18	16	11	8	10	11
other hemoglobinopathy	No data	・	・	・	0	0	0	1	0	1