

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、精度の高い疾患データベースの構築を推進した。

DBAは、14例が新規登録され、11例に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに192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、113例（58.9%）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1例において原因遺伝子が同定された。FAは、3例の新規症例を解析した。さらに、これまでの症例の解析結果の見直しを進め、合計117例の症例について解析した。同定された変異遺伝子では、FANCAとFANCG変異が58%と24%を占めており、合計で82%の症例で確認された。55種類の異なったバリエーションが68症例のFANCA患者で同定された。FAの長期生存例における固形がんの発症について調査した。同種造血細胞移植を施行した52例のうち15例に固形がんの発症を認めた。同種造血細胞移植により、骨髄不全発症例の予後は著しく改善されたが、特に成人後に固形がんを発症する例が増加しており、その対策の確立が急務と考えられた。CDAは、22例に遺伝子診断を行い、5例で1型、1例でvariant型の責任遺伝子の変異を確認した。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や不全型DKCで発見された*TERT*変異、*TERC*変異の中にはテロメラーゼ活性に障害を与えずDKCの原因遺伝子でない変異が認められた。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示唆された。SDSは、これまでに計45例の患者が同定され、発症数は2.7例/年、男女比は2.2:1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見は様々であり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。膵外分泌不全や画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。3例（6%）の患者では白血病に進展した。うち2例は18歳以上で白血病を発症していた。CTPでは、15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、2B型von Willebrand病1例、TUBB1異常症1例の診断に至り、5例は確定診断されなかった。

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、悪性腫瘍の合併を考慮した重症度分類の改定を行った。「2017年度版診療ガイドライン」を日本小児血液・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10月に診断と治療社より出版した。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部教授
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准教授
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
矢部みはる：東海大学医学部非常勤医師
槍澤大樹：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
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教
長谷川大輔：聖路加国際大学聖路加国際病院副医長

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「先天性骨髄不全班」(伊藤班)が発足し、研究を推進してきた。本研究申請では、先天性骨髄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い、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、遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全のデータベースの作成を進め、診療ガイドラインの小改訂を行った。平成29年度は、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、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの確立を目指す。また、重症度分類の改訂を行う。平成30年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全の実態把握を行い、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診療ガイドラインの改訂を行う。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や書籍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29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。先天性骨髄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。

3) 先天性骨髄不全症の鑑別診断：先天性溶血性貧血の解析

1972年から2017年の46年間で赤血球酵素活性測定により診断したPK異常症を集計し、臨床像を解析した。遺伝子検査を実施した症例および家系内保因者について赤血球PK活性と遺伝子型(ホモ接合および複合ヘテロ接合、ヘテロ接合)を比較検討した(菅野、大賀)。

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・NGS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登録し、詳細な疾患データベースを構築する。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骨髄不全のWEB登録システムの構築を計画している。(小島、張替、矢部、真部、小原、小林、國島、大賀、伊藤)。

6) 診療ガイドラインの確立

収集された情報を基に、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、より多くのエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類、診断・治療ガイドラインの改正を行う。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を守秘を厳守し、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。既知の原因遺伝子に関しては、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

2006年から2016年診断登録症例数を表に示す(表1)。

a. 疾患登録(一次調査)症例：2016年診断症例は日本小児血液・がん学会会員236施設の70%に相当する165施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血を除く Idiopathic AA から Cong. Thrombocytopenia までの14の造血障害疾患患者数は11年間で総計1,045例である。造血障害の診断は小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。

2014年頃から Idiopathic AA の症例数が減少している。小児期には中等症 Idiopathic AA と鑑別が困難な Refractory Cytopenia in Childhood, RCC が WHO により定義され、前記中央診断が RCC の中央診断に貢献している。造血障害の病態が疑われる

RCC は、2014 年から 3 年間で 20 例、21 例、15 例であり（表最下段）、これと Idiopathic AA 症例数を合算すると、61 例、75 例、61 例となり、2013 年以前の Idiopathic AA 合計症例数とほぼ同数となる。

b. DBA : DBA 症例は 11 年間で 94 例、これとは別に特発性赤芽球癆 54 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。

c. FA : FA は 11 年間で 44 例、未診断例が残存し成人年齢で白血病等を発症する症例の把握にまでは至っていない。

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、あるいは先天性骨髄不全症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いった。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。

先天性骨髄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 シーケンサーにより平均読み取回数 200 回 を目標として全エクソン配列、対象遺伝子領域の解析を行った。アミノ酸置換を生じる翻訳領域の一塩基変異（single nucleotide variants; SNVs）および欠失・挿入配列から SNP データベースおよび 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) 先天性骨髄不全症の鑑別診断：先天性溶血性貧血の解析

先天性骨髄不全症の鑑別診断目的の全エクソーム解析で、サラセミアや赤血球酵素異常症の病因遺伝子変異が検出されることが明らかになった。無効造血を呈する先天性貧血として CDA と先天性溶血性貧血の一型であるピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血（PK 異常症）はしばしば鑑別が困難である。今年度は我が国の赤血球酵素異常症として頻度の高い PK 異常症の日本人症例に関して、赤血球 PK 活性と遺伝子変異解析結果の関連について検討を加えた。

1972 年から 2017 年の 46 年間で赤血球酵素活性測定により診断した PK 異常症（ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血）は 120 例であった。診断時年齢の中央値は 10 歳（最小 0 歳、最大 72 歳）で、男性が 52 例、女性が 68 例であった。患者両親の 34.7% に血縁があった。臨床経過では、63.6% の症例に交換輸血の既往を認めた。53.1% の症例に脾腫を認め、治療として脾摘術を受けた症例が 58.6% に及んでいた。64.6% に赤血球輸血の既往を認め、経過中 47.7% が急性溶血発作を経験していた。

診断時血液検査所見では、ヘモグロビン 8.8g/dL、網赤血球数 13.0%、血清間接ビリルビン 3.7mg/dL、LDH 587 IU/L、トランスフェリン飽和率 57%、血清フェリチン 497 ng/mL であった。

36 症例について *PKLR* 遺伝子検査を実施し、両アレルに病因遺伝子変異を同定した。また、42 例の家族がヘテロ接合体であった。同時測定 of 成人対照に対する赤血球 PK の相対活性値は、患者が $38.5 \pm 3.7\%$ 、一方保因者は $58.5 \pm 3.3\%$ であった（mean \pm SE）。ROC（receiver operator characteristic）カーブにおけるカットオフ値は、患者 保因者が 85.9% で、保因者 正常対照が 79.8% であった。

4) 遺伝子診断

a. DBA

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、臨床的に Diamond-Blackfan 貧血と診断された 14 例中 11 例（78.6%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 192 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、113 例（58.9%）に原因となる RP 遺伝子変異を見出した。この中には、我々が見出した新規原因遺伝

子*RPL27*, *RPS27*および*RPS15A*が含まれている。

b. FA

今年度新規に受け付けた症例の分子診断は、第1例については、片アレルFANCA 2546delC判明(もう片アレルはMLPAも行ったが不明)、2例目、FANCG c.1066C>T homo。もう1例は、common mutationなく、名古屋大学のターゲットシーケンスに提出した。

現在まで集積した117例(113家系)について、遺伝子の変異と、その効果について解析し、まとめた。同定された変異遺伝子では、FANCAとFANCG変異が58%と24%を占めており、合計で82%の症例で確認された。55種類の異なったバリエーションが68症例のFANCA患者で同定された。内訳は、17種類のヌクレオチド置換変異、16種類の欠失挿入、12種類の巨大欠失、一つの巨大繰り返し挿入 9つのスプライス部位変異などであった。FANCAのc.2546delCが最も頻度の高い変異で、32%で認められた。この変異は、日本人集団で頻度が比較的高く、東北メガバンクの健常人データベース3.5KJpnにおいても0.1%程度検出された。28人のFANCG患者において、二つのFANCG mutations (c.307+1G>C and c.1066C>T) 変異アレルの88%に相当した。面白いことに、これら3つの変異は韓国のFA患者においてもドミナントに認められており (Clin Genet 2013;84:271-275)、これらの変異が現代日本人と韓国人の祖先が同一集団であった時代に誕生し、その後日本人の祖先が移動して日本列島に持ち込まれたものと思われる。

FANCAとFANCG以外の稀なタイプの中で、重篤な奇形をFANCBとFANCIの変異で認めた。また、3例のFANCD1 (BRCA2) と1例のPALB2変異 (FANCN)を同定したが、様々な腫瘍を合併していた。

ごく一部にどうしても既知の原因遺伝子の変異が同定できない症例が存在し、今後の解析が必要である。

c. SA

研究期間内に3例の新規症例が登録され、うち1例において新規のALAS2遺伝子変異が同定された。61歳、女性。貧血、肝硬変、肝ヘモクロマトーシス、胃食道静脈瘤の既往あり。貧血の家族歴は明らかでない。近医にて汎血球減少 (WBC 2400/uL, Hb 7.3g/dL, Plt 8.6 x 10⁴/uL, MCV 112.8fL) の精査目

的で骨髓検査を施行した結果、全赤芽球中の60%に環状鉄芽球を認めた。染色体は正常核型で、MDSを示唆する異形性は認めなかった。遺伝性鉄芽球性貧血の可能性を考慮し遺伝子解析を施行した結果、新規のALAS2遺伝子のヘテロ変異を認めた (ALAS2 c.488 G>A, p.Arg163His)。組換え蛋白質を用いたALAS2活性測定の結果、変異ALAS2蛋白質の活性は野生型に比べ約1/20程度と有意に低下していた。本症例に対しビタミンB6補充を試みたものの不応であった。

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髓においてI型に特徴的とされる核間架橋が確認された。

既知の責任遺伝子変異が認められなかった症例について、次世代シーケンスによるターゲットシーケンスを行った。

エクソームシーケンスによる新規責任遺伝子の探索では、12例中4例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。2例がSPTA1の変異 (R28H)、(Y2280C)、(W2172X)であり、1例がG6PDの変異 (V424L)であり、1例がANK1の変異 (R935X)であった。

また、様々な血液疾患症例 687例に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施し、CDA4例 (CDAN1 2例、SEC23B 1例、KLF1 1例)、DKC 14例 (TINF2 7例、TERT 5例、DKC1 1例、RTEL1 1例)を遺伝子診断し得た。

e. DKC

本邦のDKC症例で発見された原因遺伝子変異に関して、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明らかにするために、in vitroにて機能解析を行った。

DKCで発見されたTERT E280K, del334_335は野生型と比較してテロメラーゼ活性の低下は認められなかった (RTA 210.8±17.8 vs. 350.0±78.9, 319.3±85.8 p=0.2010, p=0.3389)。一方、不全型DKC

で認められた *TERT* G106W, G682D は野生型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 ± 17.8 vs. 7.4 ± 6.3 , 5.9 ± 5.3 $p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。また、不全型DKCで認められた *TERT* P632R, T726M は野生型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 ± 17.8 vs. 84.6 ± 19.4 , 97.6 ± 14.7 $p < 0.0001$, $p < 0.0001$) *TERT* G106W, G682D と比較してテロメラーゼ活性の低下の程度が小さかった (RTA 7.4 ± 6.3 vs. 84.6 ± 19.4 , 97.6 ± 14.7 $p < 0.01$, $p < 0.01$)。

DKCで発見された *TERC* c.73 G>C は野生型と比較してテロメラーゼ活性の低下は認められなかった (RTA 390.2 ± 113.9 vs. 388.2 ± 62.80 , $p = 0.9881$)。一方、不全型DKCで認められた *TERC* c.439_443del は野生型に比較し有意にテロメラーゼ活性が低下していた (RTA 390.2 ± 113.9 vs. 6.780 ± 13.88 $p < 0.0001$)。

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。

f. SDS

計45例の患者が同定され、発症数は2.7例/年であった。男女比は2.2:1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見は様々であり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。水外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は、貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。3例(6%)の患者では白血病に進展した。うち2例は18歳以上で白血病を発症していた。

g. 先天性血小板減少症

本年度(平成29年4月~平成30年3月)は、15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、*TUBB1*異常症1例、2Bvon型 Willebrand病1例の診断に至り、5例は確定診断されなかった。また、本研究班と連携する「稀少小児遺伝性血液疾患に対する新規責任遺伝子の探索と遺伝子診断システムの構築に関する研

究」(小島班)で同定された2個の*MYH9*遺伝子バリエーションの評価を末梢血塗抹標本を用いたミオシン免疫蛍光染色解析により施行し、ともに良性であることを示した。

D. 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また、同学会形態中央診断事業は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして高い精度で新規症例が診断されている。今回、Idiopathic AA症例数と鑑別が問題となるRCCに注目して症例数を検討した。RCCの診断には学会中央診断事業が貢献している。その結果、Idiopathic AAとRCCの症例数と合算すると、2013年以前のIdiopathic AA年間症例数とほぼ同等になることが観察された。

先天性骨髄不全症の鑑別診断において、次世代シーケンサー(NGS)を用いた全エクソーム解析、関連遺伝子パネルを用いたTarget-captured sequencing(TCS)解析などが導入され、診断率の向上が報告されている。一方で、今までの臨床診断結果からは想定できなかった病因遺伝子変異が同定されるケースも増えてきた。最近、Bianchiらは、赤血球酵素活性測定により、PK異常症と診断した症例に脾摘術を施行したところ、術後重篤な静脈血栓症を来したことを報告した。本例に対してNGS解析を実施したところ、脱水型遺伝性有口赤血球症(dehyd-rated hereditary stomatocytosis; DHSt)の病因となる*PIEZO1*変異を同定し、*PKLR*遺伝子に関してはヘテロ接合で患者は保因者であることが明らかになった。

今回の研究成果により、赤血球輸血依存性の重症例を除けば、残存赤血球PK活性値を同時測定の正常対照との比較で示すことにより、*PK*遺伝子変異を両アレルに認めるホモ接合/複合ヘテロ接合と片アレルにのみ変異を認めるヘテロ接合を鑑別することが可能であることが示唆された。

PK異常症は赤血球輸血を必要としない症例であっても、無効造血による二次性ヘモクロマトーシスを発症することで、鉄キレート療法の導入が必要な症例も多く、今回の調査においても診断時にトランスフェリン飽和率が50%以上、フェリチン値も約

500ng/mLとヘモクロマトーシスが発症していることが明らかになった。PK異常症との鑑別を要する無効造血疾患としては先天性赤血球形成異常性貧血（CDA）、Diamond-Blackfan貧血（DBA）や骨髄異形成症候群（MDS）などが挙げられ、今後はより多くの症例を積み重ね、これらの疾患の鑑別におけるTCS解析の臨床的有用性を明らかにする必要があると考えられた。

117例の日本人患者の分子診断をまとめることにより、日本人におけるファンコニ貧血患者の変異スペクトラムを明らかにした。一部の患者で、FANCB、FANCD1など稀な遺伝子型の患者では通常のファンコニ貧血とは違い、重症奇形、低年齢での発がんなどの特殊な病態を呈している。これらの知見は、今後の分子診断を効率よく施行する上での基礎データになるものである。今後、一般の日本人集団での変異頻度のデータの蓄積によって、様々な病態との関連性などが浮かび上がってくる可能性がある。東北メガバンク等のデータベース、バイオバンクの充実により、一般人におけるFA遺伝子の変異頻度についても明確化され、様々な遺伝病のリスクなどについても、より確実な遺伝カウンセリングなどが可能となる時代が近づいていると思われる。

女性においてALAS2遺伝子のヘテロ変異に伴う大球性鉄芽球性貧血を認めた例は、本症例以外にこれまでに3家系報告されている。貧血の発症機序としては、加齢に伴うSkewed X-chromosome inactivationや変異ALAS2を発現する赤芽球の分化成熟不全などの可能性が示唆されている。骨髄異形成症候群（MDS）では大球性貧血を示しうる点から（Takahashi et al. Int J Hematol. 2016）、女性で大球性鉄芽球性貧血を認めた際は、後天性鉄芽球性貧血の他にALAS2遺伝子のヘテロ変異の可能性も鑑別として考慮する必要がある。

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。

本邦のDKC症例で発見されたTERT変異及び

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TERT G106WとG682D、TERT c.439_443del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られた。また、不全型DKCで認められたTERT 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た。一方、DKC症例で発見されたTERT E280Kとdel334_335、TERT c.73G>C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、VA13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全てではない。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。

先天性血小板減少症を疑う15症例について先天性巨大血小板症の系統的鑑別診断解析を行い、10例（66.7%）の症例で確定診断が得られた。MYH9異常症は8例（53.3%）と最も高頻度に診断された。MYH9異常症8例中、2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。2例のMYH9異常症では新規変異を同定した。

MYH9異常症診断に用いる末梢血塗抹標本を用いたミオシン免疫蛍光染色解析では、異常局在を認めればMYH9異常症と診断することが可能で、正常局在所見からはMYH9異常症を否定することが可能である。従って、MYH9遺伝子解析により同定されたバリエーションの病原性の判定にも有用であり、本年度には次世代シーケンス解析で同定されたMYH9バリエーションの評価を行った。

E．結論

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、先天性骨髄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。遺伝性骨髄不全の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断、遺伝子診断を

行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、悪性腫瘍の合併を考慮した重症度分類の改訂を行った。

また、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。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10月に診断と治療社より出版した。

しかし、この領域は研究の進歩が日進月歩であるため定期的に診療ガイドラインの改訂が必要である。

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医が先天性骨髄不全症を認知することによって、さらに多くの患者が同定され、早期治療介入によって予後の改善につながる可能性が示唆される。

F．健康危険情報

該当せず

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤悦朗, 大賀正一, 小原明, 金兼弘和, 唐川修平, 菅野仁, 國島伸治, 小島勢二, 小林正夫, 笹原洋二, 多賀崇, 高田穰, 照井君典, 長谷川大輔, 張替秀郎, 藤原亨, 古山和道, 真部淳, 溝口洋子, 村松秀城, 矢部普正, 山口博樹, 渡邊健一郎. Diamond-Blackfan 貧血 / Fanconi 貧血 / 遺伝性鉄芽球性貧血 / Congenital dyserythropoetic anemia / Shwachman-Diamond 症候群 / 先天性好中球減少症 / 先天性血小板減少症. **先天性骨髄不全症診療ガイドライン 2017** 診断と治療社, 2017年10月31日.
- 2) Ito E, Terui K, Toki T. Inherited bone marrow failure syndrome, TAM. In **Hematological Disorders in Children**. edited by Eiichi Ishii, Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2017, pp. 145-170.
- 3) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A,

Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. **Int J Hematol**. 2018 Feb 23. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4.

- 4) Noguchi J, Kanno H, Chiba Y, Ito E, Ishiguro A. Discrimination of Diamond-Blackfan anemia from parvovirus B19 infection by RBC glutathione. **Pediatr Int**. 2017;59(7):838-840. doi:10.1111/ped.13284.
- 5) Ogasawara T, Kawauchi K, Mori N, Sakura H, Katoh F, Kanno H, Ito E. Successful long-term management with low-dose prednisolone in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia. Successful long-term management with low-dose prednisolone in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia. **Rinsho Ketsueki** 2017;58(8):917-921. doi:10.11406/rinketsu.58.917.
- 6) Miot C, Imai K, Imai C, Mancini AJ, Kucuk XY, Kawai T, Nishikomori R, Ito E, Pellier I, Girod SD, Rosain J, Sasaki S, Chandrakasan S, Schmid JP, Okano T, Colin E, Olaya-Vargas A, Yamazaki-Nakashimada M, Qasim W, Padilla SE, Jones A, Krol A, Cole N, Jolles S, Bleesing J, Vraetz T, Gennery AR, Abinun M, Güngör T, Carvalho BC, Condino-Neto A, Veys P, Holland SM, Uzel G, Moshous D, Neven B, Ehl S, Döffinger R, Patel SY, Puel A, Bustamante J, Gelfand EW, Casanova JL, Orange JS, and Picard C. Hematopoietic stem cell transplantation in 29 patients hemizygous for hypomorphic IKBKG / NEMO mutations. **Blood** 2017;130(12):1456-1467. doi:10.1182/blood-2017-03-771600.
- 7) 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;105(4):515-520. doi:10.1007/s12185-016-2151-7.
- 8) 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. doi:10.3324/haematol.2016.153932.
 - 9) 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 inherited bone marrow failure syndromes. **Genet Med.** 2017;19(7):796-802. doi: 10.1038/gim.2016.197.
 - 10) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. **Haematologica** 2018;103:e188-e191.
 - 11) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **Tohoku J Exp Med.** 2018;244:41-52.
 - 12) Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Effects of in vivo deletion of GATA2 in bone marrow stromal cells. **Exp Hematol.** 2017;56:31-45.
 - 13) Fujiwara T, Fukuhara N, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Onishi Y, Furuyama K, Harigae H. A novel heterozygous ALAS2 mutation in a female with macrocytic sideroblastic anemia resembling myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts: A case report and literature review. **Ann Hematol.** 2017;96:1955-1957.
 - 14) Saito K, Fujiwara T, Ota U, Hatta S, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizuka M, Tanaka T, Harigae H. Dynamics of absorption, metabolism, and excretion of 5-aminolevulinic acid in human intestinal Caco-2 cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 2017;11:105-111.
 - 15) Fujiwara T, Sasaki K, Saito K, Hatta S, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Forced FOG1 expression in erythroleukemia cells: induction of erythroid genes and repression of myelo-lymphoid transcription factor PU.1. **Biochem Biophys Res Commun.** 2017;485:380-387.
 - 16) Inokura K, Fujiwara T, Saito K, Iino T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythroblasts. **Exp Hematol.** 2017;49:56-67.
 - 17) Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulffraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer

- A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. **Blood** 2017;129:2928-38. doi:10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]
- 18) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe Ki, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. **Pediatr Blood Cancer**. 2017;64(5). doi: 10.1002/pbc.26305. Epub 2016 Nov 3.
- 19) Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. **J Clin Immunol**. 2017;37(5):434-44. doi:10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
- 20) Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dũng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañõ AM, Orii K, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2017;23(10): 1795-1803. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
- 21) Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2017;23(12):2137-42. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
- 22) Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). **Expert Opin Orphan Drugs**. 2017;5(4):295-307. doi:10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID:29158997.
- 23) Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. **Stem Cells Transl Med**. 2018;7(2):173-79. doi:10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
- 24) Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2018; 40(2):137-140. doi:10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
- 25) Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito M. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic

- progenitors. **Biochem Biophys Res Commun.** 2018;497(2):719-25. doi:10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
- 26) Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K, Kajiwarara R, Tsukahara H, Manabe A. Pediatric intestinal Behcet disease complicated by myeloid malignancies. **Int J Hematol.** 2017;105:377-382.
- 27) Hirabayashi S, Seki M, Hasegawa D, Kato M, Hyakuna N, Shuo T, Kimura S, Yoshida K, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kiyokawa N, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A. Constitutional abnormalities of IDH1 combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer.** (in press)
- 28) Hasegawa D, Manabe A. Myelodysplastic syndrome and JMML. In: Ishii E, editor. **Hematological disorders in children-Pathogenesis and treatment** 2017, p87-108, Springer (Berlin).
- 29) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Sekiya Y, Suzuki K, Hamada M, Kataoka S, Ichikawa D, Taniguchi R, Murakami N, Kojima D, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Kojima S. Development of clinical paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in children with aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2017;78(6):954-958. doi:10.1111/bjh.4790.
- 30) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe KI, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. **Pediatr Blood Cancer.** 2017;64(5). doi:10.1002/pbc.26305.
- 31) Matsumaru S, Oguni H, Ogura H, Shimojima K, Nagata S, Kanno H, Yamamoto T. A novel PGK1 mutation associated with neurological dysfunction and the absence of episodes of hemolytic anemia or myoglobinuria. **Intractable Rare Diseases Research** 2017; 6(2):132-136. doi:10.5582/indr.2017.01020.
- 32) Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osone S, Azuma Y, Imamura T, Tokuda T, Kanno H, El-Agnaf OMA, Morimoto M, Nakagawa M, Hosoi H, Mizuno T. Early-onset parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? **NPJ Parkinsons Dis.** 2017;3:13. doi:10.1038/s41531-017-0014-4.
- 33) Ogasawara T, Kawauchi K, Mori N, Sakura H, Katoh F, Kanno H, Ito E. Successful long-term management with low-dose prednisolone in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia. **Rinsho Ketsueki** 2017;58:917-921. doi:10.11406/rinketsu.58.917.
- 34) Niizuma H, Kanno H, Sato A, Ogura H, Imaizumi M. Splenectomy resolves hemolytic anemia caused by adenylate kinase deficiency. **Pediatr Int.** 2017;59(2):228-230. doi:10.1111/ped.13166.
- 35) Van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chan J Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, G üng ör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogenic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. **Haematologica** 2018;103(2). doi:10.3324/Haematol.2017.177857.

- 36) Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acid Res.** 2018;46(6):2932-2944. doi:10.1093/nar/gky058.
- 37) Kadoda K, Moriwaki T, Tsuda M, Sasanuma H, Ishiai M, Takata M, Ide H, Masunaga SI, Takeda S, Tano K. Selective cytotoxicity of the anti-diabetic drug, metformin, in glucose-deprived chicken DT40 cells. **PLoS One.** 2017;12(9):e0185141. doi:10.1371/journal.pone.0185141. eCollection 2017.
- 38) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M, Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **Mol Cell Biol.** 2017;37(23). pii:e00117-17. doi:10.1128/MCB.00117-17.
- 39) Knies K, Inano S, Ramírez MJ, Ishiai M, Surallés J, Takata M, and Schindler D. Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. **Journal of Clinical Investigation J Clin Invest.** 2017;127(8):3013-3027. doi:10.1172/JCI92069. Epub 2017 Jul 10. PMID:28691929.
- 40) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Kobayashi W, Tanaka H, Nakajima K, Nakada S, Hiroyuki Miyoshi, Knies K, Takaori-Kondo A, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. RFWD3-mediated ubiquitination promotes timely removal of both RPA and RAD51 from DNA damage sites to facilitate homologous recombination. **Mol Cell.** 2017;66(5):622-634.e8. doi:10.1016/j.molcel.2017.04.022. PMID:28575658.
- 41) Ishiai M, Sato K, Tomida J, Kitao H, Kurumizaka H, Takata M. Mutation Research special section "Protein modifications in DNA repair and cancer" Activation of the FA pathway mediated by phosphorylation and ubiquitination. **Mutat Res.** 2017 May 5. pii: S0027-5107(17)30078-7. doi:10.1016/j.mrfmmm.2017.05.003.
- 42) Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. **Clin Immunol.** 2018;191:63-66.
- 43) Watanabe M, Nishikomori R, Fujimaki Y, Heike T, Ohara A, Saji T. Live-attenuated vaccines in a cryopyrin-associated periodic syndrome patient receiving canakinumab treatment during infancy. **Clin Case Rep.** 2017;5:1750-1755.
- 44) Yusa T, Tateda K, Ohara A, Miyazaki S. New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children. **J Infect Chemother.** 2017;23:96-100.
- 45) Kubota Y, Nomura K, Katoh Y, Yamashita R, Kaneko K, Furuyama K. Novel Mechanisms for Heme-dependent Degradation of ALAS1 Protein as a Component of Negative Feedback Regulation of Heme Biosynthesis. **J Biol Chem.** 2016;291(39):20516-29. doi:10.1074/jbc.M116.719161. PMID: 27496948.
- 46) Mu A, Li M, Tanaka M, Adachi Y, Tai TT, Liem PH, Izawa S, Furuyama K, Taketani S. Enhancements of the production of bilirubin and the expression of β -globin by carbon monoxide during erythroid differentiation. **FEBS Lett.** 2016 May;590(10):1447-54. doi: 10.1002/1873-3468.12178. PMID:27087140.

- 47) Onodera R, Kurita E, Taniguchi K, Karakawa S, Okada S, Kihara H, Fujii T, Kobayashi M. Anti-human neutrophil antigen-1a, -1b, -and -2 antibodies in neonates and children with immune neutropenia analyzed by extracted granulocyte antigen immunofluorescence assay. **Transfusion** 2017;57:2586-2594. doi:10.1111/trf.14291.
- 48) Hayakawa S, Ohno N, Okada S, Kobayashi M. Significant augmentation of regulatory T cell numbers occurs during the early neonatal period. **Clin Exp Immunol.** 2017;190:268-279. doi:10.1111/cei.13008.
- 49) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Dvlin LA, Chritie S, Depner M, Fuchs S, van Royden-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Alddave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Genney AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR, Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **J Allergy Clin Immunol.** 2018;141:704-717. doi:10-1016/ j.jaci.2017.03.049.
- 50) Kagawa R, Fujiki R, Tsumura M, Sakata S, Nishimura S, Itan Y, Kong XF, Kato Z, Ohnishi H, Hirata O, Saito S, Ikeda M, El Baghdadi J, Bousfiha A, Fujiwara K, Oleastro M, Yancoski J, Perez L, Danielian S, Ailal F, Takada H, Hara T, Pue; A, Boisson-Dupuis S, Bustamate J, Casanovva JL, Ohara O, Okada S, Kobayashi M. Alanine-scanning mutagenesis of human signal transducer and activator of transcription 1 to estimate loss- or gain-of-function variants. **J Allergy Clin Immunol.** 2017;140:232-241.
- 51) Fujiki R, Hijikata A, Shirai T, Okada S, Kobayashi M, Ohara O. Molecular mechanism and structural basis of gain-offunction of STAT1 caused by pathogenic R274Q mutation. **Journal of Biological Chemistry** 2017;292:6240-6254.
- 52) Hoshino a, Okada S, Yoshida K, Nishida N, Okuno Y, Ueno H, Yamashita M, Okano T, Tsumura M, Nishimura S, Sakata S, Kobayashi M, Nakamura H, Kamizono J, Mitsui-Sekinaka K, Ichimura T, Ohga S, Nakazawa Y, Takagi M, Imai K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Nonoyama S, Morio T, Kanegane H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in human subjects with germline IKZF1 mutations. **J Allergy Clin Immunol.** 2017;140: 223-231.
- 53) Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Nishibuchi I, Kawaguchi H, Kolakshyapati M M, Onishi S, Saito T, Sugiyama K, Koabayashi M, Kurisu K. Development of cystic malacia after high-dose cranial irradiation of pediatric CNS tumors in long-term follow-up. **Child's Nervous System** 2017;33:957-964.
- 54) Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo

A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M; for National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome (a multicenter retrospective study). **Am J Hematol.** 2017;92:1324-1232.

- 55) Kanda K, Kunishima S, Sato A, Abe D, Nishijima S, Ishigami T. A Brazilian case of Bernard-Soulier syndrome with two distinct founder mutations. **Hum Genome Var.** 2017;4:17030.
- 56) Aoki T, Kunishima S, Yamashita Y, Minamitani K, Ota S. Macrothrombocytopenia with congenital bilateral cataracts: a phenotype of *MYH9* disorder with exon 24 indel mutations. **J Pediatr Hematol/Oncol.** 2018;40(1):76-8.
- 57) Ichimiya Y, Wada Y, Kunishima S, Tsukamoto K, Kosaki R, Sago H, Ishiguro A, Ito Y. 11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report. **J Med Case Rep.** 2018;12:3.
- 58) Hao J, Kada A, Kunishima S. Further classification of neutrophil non-muscle myosin heavy chain IIA localization for efficient genetic diagnosis of MYH9 disorders. **Ann Hematol.** 2018;97(4):709-11.
- 59) Miyashita N, Onozawa M, Hayasaka K, Yamada T, Migita O, Hata K, Okada K, Goto H, Nakagawa M, Hashimoto D, Kahata K, Kondo T, Kunishima S, Teshima T. A novel heterozygous *ITGB3* p.T720del inducing spontaneous activation of integrin α IIb β 3 in autosomal dominant macrothrombocytopenia with aggregation dysfunction. **Ann Hematol.** 2018;97(4):629-40.

2. 学会発表 国際学会

- 1) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Kawai T, Seki M,

Isobe T, Toki T, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic/epigenetic analysis revealed high heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **American Society of Hematology 59th Annual Meeting** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).

- 2) Hideki M, 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, Ogawa 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 sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. **EWOG-S/SAA2017** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
- 3) Uechi T, Yoshihama M, Nakajima Y, Suzuki Y, Sugano S, Ito E, Kenmochi N. Ribosomal dysfunction and defective erythropoiesis in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia. **The 22nd Annual Meeting of the RNA Society** (2017年5月30日-6月3日, プラハ・チェコ).
- 4) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Establishment and characterization of *in vitro* model of X-linked sideroblastic anemia. **The 59th American Society of Hematology** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 5) Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Role of GATA2 in the maintenance of bone marrow microenvironment. **The 59th American Society of Hematology** (2017年12月9-12日,

- 米国・アトランタ).
- 6) Saito K, Fujiwara T, Morita M, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Shimizu R, Harigae H. Establishment of in vivo and in vitro model of X-linked sideroblastic anemia. **The 22th Congress of European Hematology Association**(2017年6月22-25日, スペイン・マドリード).
 - 7) 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 7th International Bioiron Society**(2017年5月7-11日, 米国・ロサンゼルス).
 - 8) Fujiwara T, Sasaki K, Saito K, Hatta S, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Exploring the mechanism of FOG1-dependent transcriptional regulation in erythroid cells. **The 22th Congress of European Hematology Association**(2017年6月22-25日, スペイン・マドリード).
 - 9) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, Tsukada N, Iino M, Shinagawa A, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H. The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. **44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation** (2018年3月18-21日, ポルトガル・リスボン).
 - 10) Hasegawa D, Hirabayashi S, Nishimura A, Aiga S, Yamamoto S, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Manabe A. Clonal evolution with monosomy 7 in Pearson syndrome. **International Meeting on childhood MDS and SAA** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
 - 11) Hama A, Manabe A, Hasegawa D, Nozawa K, Suzuki 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. **International Meeting on childhood MDS and SAA** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
 - 12) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Kojima D, Xu Y, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Miyano S, Ito M, Ogawa S, Kojima S. Genetic background of idiopathic bone marrow failure syndromes in children. **International Meeting on childhood MDS and SAA** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
 - 13) 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 sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. **International Meeting on childhood MDS and SAA** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
 - 14) Narita A, Hideki M, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Kojima D, Xu Y, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Miyano S, Ito M, Ogawa S and Kojima S. Genetic background of idiopathic bone marrow failure syndromes in children. **EWOG-S/SAA2017** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).

- リア・ローマ) .
- 15) Iwasaki T, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Kinoshita A, Ogata Y, Okamoto Y, Kawakami T, Kanno H. The Flow Cytometric Osmotic Fragility Test is an Effective Screening Test for Red Cell Membrane Disorders, Including Dehydrated Hereditary Stomatocytosis. **ISLH (International Society for Laboratory Hematology)** (2017年5月4-6日, ハワイ・ホノルル).
 - 16) Goto T, Togawa T, Ito T, Kouwaki M, Ogura H, Kanno H, Saitoh S, Koyama N. A patient with hereditary Pyropoikilocytosis caused by a combination of a novel in-frame deletion and a common functional but non-pathogenic allele, α LELY, in SPTA1. **American Society of Human Genetics 2017 annual meeting** (2017年10月17-18日, 米国・オーランド).
 - 17) Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. (Invited lecture) (2017年12月14日, 台湾).
 - 18) Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. **1st International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology (isRTB-2017)** (2017年10月31日-11月1日, 中国・深圳).
 - 19) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Knies K, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3/FANCW. **Center for Genomic Integrity at UNIST invited lecture** (2017年6月27日, 韓国・蔚山).
 - 20) Takata M. Regulation of homologous recombination repair by a novel Fanconi anemia E3 ligase RFWD3/FANCW. **6th US-Japan DNA Repair Meeting** (2017年5月17-21日, 米国・パークレー).
 - 21) Inano S, Sato K, Katsuki Y, Knies K, Schindler D, Ishiai M, Kurumizaka H, Takata M. Regulation of homologous recombination by a novel FA protein RFWD3. **FEBS workshop Nucleotide excision repair and crosslink repair - from molecules to mankind** (2017年5月7-11日, スロバキア).
 - 22) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Kawai T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic/epigenetic analysis revealed high heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **American Society of Hematology 59th Annual Meeting** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
 - 23) Hasegawa D, Miyamura T, Nagai K, Kudo K, Tawa A, Sano H, Fukushima K, Iwamoto S, Kinoshita A, Takahashi H, Terui K, Nakayama H, Arakawa Y, Nakashima K, Yamamoto S, Saito MA, Horibe K, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Effectiveness of Supportive Care Measurements to Reduce Infections during Induction for Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). **American Society of Hematology 59th Annual Meeting** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
 - 24) Sakamoto K, Imamura T, Kihira K, Ishida H, Suzuki K, Morita H, Kanno M, Mori T, Hiramatsu H, Matsubara K, Terui K, Takahashi Y, Suenobu S, Hasegawa D, Kosaka Y, Kato K, Saito MA, Sato A, Kawasaki H, Yagi YK, Hara J, Hori H, and Horibe K. Low Incidence of Osteonecrosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with ALL-97 and ALL-02 Study of Japan Association of Childhood Leukemia Study Group. **American Society of Hematology 59th Annual Meeting** (2017年

- 12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 25) Kobayashi M, Mizoguchi Y, Karakawa S, Miki M, Nishimura S, Okada S, Kawaguchi H. Long-Term Follow-up of Patients with Chronic Granulomatous Disease Receiving Bone Marrow Transplantation Using Immunosuppressive Conditioning Regimen. **The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 26) Nishimura S, Tomioka K, Shimomura M, Mizoguchi Y, Kobayashi M. Pharmacokinetics Using myPKFiTR for Personalized Prophylaxis in Children with Severe Hemophilia A. **The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition** (2017年12月9-12日, 米国・アトランタ).
- 27) Watanabe K, Kanegane H, Hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Ito M, Kojima S, Ito E. Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **International Meeting on Childhood MDS and SAA** (2017年9月28-30日, イタリア・ローマ).
- 28) Kunishima S, Uchiyama Y, Ogawa Y, Matsumoto N, Kobayashi R, Ichikawa S. Diagnostic biomarker for GFI1B macrothrombocytopenia. **XXXth International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology** (2017年5月4-6日, ハワイ・ホノルル).
- 29) Miyashita N, Onozawa M, Hayasaka K, Kunishima S, Teshima T. Novel heterozygous ITGB3 T746del mutation inducing spontaneous activation of integrin α IIB β 3 causing autosomal dominant macrothrombocytopenia with abnormal α IIB β 3 localization. **22nd Congress of the European Hematology Association** (2017年6月22-25日, スペイン・マドリード).
- 30) Morel-Kopp MC, Rabbolini D, Chun Y, Fixter K, Kunishima S, Gabrielli S, Chen Q, Stevenson W, Tan P, Radhakrishnan K, Bird R, Paul O, Chew LP, Ward C. MYH9 disorders are the most common cause of macrothrombocytopenia in Australia: importance of mean platelet diameter measurement and Döhle body detection for improved diagnosis. **XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2017年7月8-13日, ドイツ・ベルリン).
- 31) Hashimoto E, Kunishima S, Takagi Y, Suzuki S, Makiyama A, Sakane H, Fujioka A, Uehara T, Tamura S, Takagi A, Kojima T. Compound heterozygosity for mutations in ITGA2B including a novel p.Cys198Ser in Glanzmann Thrombasthenia. **XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2017年7月8-13日, ドイツ・ベルリン).
- 32) Xu M, Zhu G, Li J, Carrim N, Kunishima S, Ware J, Ruggeri ZM, Freeman J, Ni H. Platelet GPIba is important for liver thrombopoietin (TPO) production. **XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2017年7月8-13日, ドイツ・ベルリン).
- 33) Uchiyama Y, Ogawa Y, Kunishima S, Shiina M, Nakashima M, Yanagisawa K, Yokohama A, Imagawa E, Miyatake S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Ogata K, Handa H, Matsumoto N. A novel GFI1B mutation at the first Zinc-Finger Domain causes congenital macrothrombocytopenia. **67th American Society of Human Genetics 2017 Annual Meeting** (2017年10月17-21日, 米国・オーランド).
- 34) 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 sequencing of 347 children with acquired and inherited bone marrow failure syndromes. **59th American Society for Hematology Annual Meeting and Exposition** (2017年12月 9-12日, 米国・アトランタ) .
- 35) Kunishima S. Update on congenital thrombocytopenias. **XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2017年7月8-13日, ドイツ・ベルリン) .
- 36) Kunishima S. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: survey and workshop. **XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis** (2017年7月8-13日, ドイツ・ベルリン) .
- 4) 上地珠代, 吉浜麻生, 中島由香里, 鈴木穰, 伊藤悦朗, 剣持直哉. リボソーム病モデルにおける mRNA の翻訳制御と疾患発症の分子機構 **第 19 回日本 RNA 学会年会** (2017 年 7 月 19-21 日, 松山) .
- 5) 関戸雄貴, 中館尚也, 石黒精, 照井君典, 土岐力, 伊藤悦朗, 吉田健一, 小川誠司, 小島勢二. Blackfan-Diamond 症候群と鑑別を要した Shwachman-Diamond 症候群の姉弟例. **第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2017 年 11 月 9-11 日, 松山) .
- 6) Hideki M, Okuno Y, Yoshida K, Shiraiishi 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, Ogawa 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, and Kojima S. Clinical sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndrome. **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .

国内学会

- 1) 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 and Ito E. Clinical impact of *GATA1* mutation types in infants with Down syndrome and TAM: JPLSG TAM-10 study. **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .
- 2) 土岐力. 本邦における Diamond-Blackfan 貧血の診断的ターゲットおよびエクソームシーケンス(シンポジウム). **第 79 回日本血液学会学術集会** (2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .
- 3) Hama A, Toki T, Kobayashi A, Muramatsu H, Okuno Y, Hasegawa D, Nozawa K, Yoshiyuki T, Watanabe K, Manabe A, Ito M, Ito E, Kojima S. ダイヤモンド-ブラックファン貧血の骨髄形態と臨床所見および遺伝子異常の関係. **第 59 回日本小児血液・がん学会学術集会**(2017 年 11 月 9-11 日, 松山) .
- 7) Fujiwara T, Sasaki K, Saito K, Hatta S, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Exploring the mechanism of FOG1-dependent transcriptional regulation in erythroid cells. **第 79 回日本血液学会**(2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .
- 8) Hasegawa S, Fujiwara T, Okitsu Y, Kato H, Sato Y, Fukuhara N, Onishi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Role of GATA2 in the maintenance of the bone marrow microenvironment. **第 79 回日本血液学会** (2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .
- 9) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Kamata M, Tamai Y, Nakamura Y, Kawamata S, Harigae H. Generation of induced pluripotent stem cell-derived erythroblasts of X-linked sideroblastic anemia. **第 79 回日本血液学会** (2017 年 10 月 20-22 日, 東京) .

- 10) Saito K, Fujiwara T, Morita M, Hatta S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Shimizu R, Harigae H. Establishment of in vivo and in vitro model of X-linked sideroblastic anemia by CRISPR/Cas9. **第79回日本血液学会** (2017年10月20-22日, 東京).
- 11) Kato H, Itoh A, Matsumoto M, Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Bach1 and Bach2 orchestrate erythro-myeloid differentiation responding to environmental changes. **第79回日本血液学会** (2017年10月20-22日, 東京).
- 12) 矢部普正. バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取. **第40回日本造血細胞移植学会総会** (2018年2月1-3日, 札幌)
- 13) 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 濱麻人, 片岡伸介, 濱田太立, 市川大輔, 村上典寛, 小島大英, 鈴木喬悟, 西川英里, 成田敦, 西尾信博, 中沢洋三, 小島勢二, 高橋義行. 次世代シーケンスによるファンconi貧血遺伝子診断が可能な時代におけるFANCD2モノユビキチンの意義. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
- 14) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kataoka S, Ichikawa D, Taniguchi E, Suzuki K, Kojima D, Sekiya Y, Kawashima N, Narita A, Yoshida K, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Congenital hemolytic anaemia mimicking congenital dyserythropoietic anaemia revealed by whole exome analysis. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
- 15) Okuno Y. 遺伝性造血不全疾患群のクリニカルシーケンス. **第79回日本血液学会学術集会** (Symposium 8) (2017年10月20-22日, 東京).
- 16) 村松秀城. 先天性および後天性造血不全375例に対するクリニカルシーケンス. **第79回日本血液学会学術集会** (2017年10月20-22日, 東京).
- 17) Hama A, Toki T, Kobayashi A, Muramatsu H, Okuno Y, Hasegawa D, Nozawa K, Takahashi Y, Watanabe KI, Manabe A, Ito M, Ito E, and Kojima S. Correlation of bone marrow morphology with clinical findings and gene alterations in patients with Diamond-Blackfan anemia. **第59回日本小児血液・がん学会** (2017年11月9-11日, 松山).
- 18) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Nishio N, Hama A, Sakaguchi H, Yoshida N, Kato K, Kojima S and Takahashi Y. Germline mutation in pediatric patients with aplastic anemia. **第59回日本小児血液・がん学会** (2017年11月9-11日, 松山).
- 19) 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 and Kojima S. ターゲットシーケンス解析を施行した小児造血不全移植例の解析. **第40回日本造血細胞移植学会総会** (2018年2月1-3日, 札幌).
- 20) 濱麻人, 鈴木喬悟, 成田敦, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 片岡伸介, 村上典寛, 市川大輔, 谷口理恵子, 小島大英, 西川英里, 奥野友介, 川島希, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. Diamond-Blackfan貧血に対するフルグラピンおよびメルファランを用いた同種骨髄移植. **第40回日本造血細胞移植学会総会** (2018年2月1-3日, 札幌).
- 21) 槍澤大樹, 中林恭子, 松田和樹, 守屋友美, 千野峰子, 岡本好雄, 菅野仁. 低温保存腹水を用いた腹水濾過濃縮再静注法(CART)の有用性の検討. **第65回日本輸血・細胞治療学会総会** (2017年6月22-24日, 千葉).
- 22) 高源ゆみ, 木下明美, 小林博人, 菅野仁. 腹水濾過時に得られる単核球を利用した δ 型T細胞療法の開発. **第65回日本輸血・細胞治療学会総会** (2017年6月22-24日, 千葉).
- 23) 小野慎吾, 及川美幸, 中林恭子, 岡本好雄, 菅

- 野仁．ABO同型クリオプレシピテート供給体制の是非に関する考察．**第65回日本輸血・細胞治療学会総会**（2017年6月22-24日，千葉）．
- 24) 守屋友美，小野慎吾，小林博人，菅野仁．(ポスター) 高張アルブミン製剤適正使用の推進．**第65回日本輸血・細胞治療学会総会**（2017年6月22-24日，千葉）．
- 25) 小倉浩美，槍澤大樹，岩崎拓也，青木貴子，岡本好雄，川上高弘，菅野仁．系統的検査による先天性溶血性貧血80症例の病型診断．**第79回日本血液学会学術集会**（2017年10月20-22日，東京）．
- 26) 槍澤大樹，小倉浩美，岩崎拓也，青木貴子，岡本好雄，川上高弘，菅野仁．Heterogeneous KCNN4 or PIEZO1 gene mutation cause dehydrated hereditary Stomatocytosis in Japan．**第79回日本血液学会学術集会**（2017年10月20-22日，東京）．
- 27) Kanno H, Rachael F.Grace, D.Mark Layton, Galacteros F, Rose C, Barcellini W, D.Holmes Morton, Eduard Van Beers, Yaish H, Ravindranath Y, Kevin H.M.Kuo, Sheth S, Janet L.Kwiatkowski, Silver B, Kung C, Cohen M, Yang H, Penelope A. Kosinski, Hua L, Ann J. Barbier, Glader B. AG-348, a pyruvate kinase activator, for pyruvate kinase deficiency: Results the drive PK study. **第79回日本血液学会学術集会**（2017年10月20-22日，東京）．
- 28) 村岡倫子，岡本佳子，猪谷元浩，近藤亜矢，坂根朋子，岩瀬瑞恵，藤原倫昌，北田邦美，野島郁子，高橋伸方，荒木徹，菅野仁．KCNN4変異による脱水型遺伝性有口赤血球症の1例．**第59回小児血液・がん学会学術集会**（2017年11月9-11日，松山）．
- 29) 高田穰．「ファンコニ貧血経路による染色体ストレス応答制御」「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」．**神戸大学大学院講義&セミナー 現代の生物学 II**(招待講演)(2017年12月22日 神戸)．
- 30) 勝木陽子，安倍昌子，H. van Attikum，中田慎一郎，鐘巻将人，Kim Y，高田穰．ICL 修復因子 SLX4 は RNF168 依存的なユビキチン化経路を介して損傷部位に集積する(ワークショップ)．ゲノム恒常性維持機構の破綻と疾患発症の分子メカニズム(3PW02) (招待講演)．**2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 / 第40回日本分子生物学会年会**(2017年12月6-9日，神戸)．
- 31) 岡本裕介，岩寄航，高橋数冴，久郷和人，小田有沙，河合秀彦，佐藤浩一，小林航，逆井良，高折晃史，山本卓，鐘巻将人，田岡万悟，磯部俊明，胡桃坂仁志，印南秀樹，太田邦史，石合正道，高田穰．複製ストレスにおける染色体脆弱部位への R-Loop 依存性 FANCD2 集積メカニズム．**第40回日本分子生物学会年会**（2017年12月6-9日，神戸）．
- 32) 松井美咲，木村祐輔，安倍昌子，石合正道，堀利行，高田穰，Jackson S，西良太郎．核内構造体に局在する因子による相同組換え修復制御「遺伝的組換えの分子メカニズムとその生理的機能と技術応用」(ワークショップ)．**第40回日本分子生物学会年会**（2017年12月6-9日，神戸）．
- 33) L. Mochizuki A, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M, Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice．**日本遺伝学会第89回大会**（2017年9月13-16日，岡山）．
- 34) 高田穰．ファンコニ貧血とゲノム損傷修復因子：患者サンプル解析による希少疾患病態解明を目指して．**金沢大学薬学シンポジウム 2017**（2017年10月6日，金沢）．
- 35) 高田穰．「ファンコニ貧血の原因遺伝子探索と相同組換えの新規メカニズム」．**名古屋大学平成29年度基盤医学特論**(招待講演)(平成29年9月21日，名古屋)．
- 36) 関戸雄貴，中舘尚也，石黒精，照井君典，土岐力，伊藤悦朗，吉田健一，小川誠司，小島勢二．Blackfan-Diamond 症候群と鑑別を要した Shwachman-Diamond 症候群の姉弟例．**第59**

- 回日本小児血液・がん学会学術集会 (2017年11月9-11日, 松山) .
- 37) 久保田美子, 久慈強, 古山和道 . ヘム生合成経路の律速酵素 ALAS1 の分解経路の低下によるゲノム不安定性の誘導 . **2017年度生命科学系学会合同年次大会**(2017年12月6-9日, 神戸) .
- 38) 金子桐子, 千田大誠, 久保田美子, 野村和美, 古山和道 . ALAS2 変異による遺伝性鉄芽球性貧血のモデル細胞樹立 . **2017年度生命科学系学会合同年次大会**(2017年12月6-9日, 神戸) .
- 39) 野村和美, 北川悠, 大木祐亮, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道 . ヒト CLPX-CLPP 複合体によるヘム結合型 ALAS1 の認識及び分解メカニズムの解明 . **2017年度生命科学系学会合同年次大会** (2017年12月6-9日, 神戸) .
- 40) 西村聡, 青木由貴, 石渡泰芳, 松本和明, 廣木遥, 小野真太郎, 岡野翼, 宮本智史, 足洗美穂, 星野顕宏, 田中真理, 宮脇零士, 小林千佳, 手束真理, 大川哲平, 満生紀子, 遠藤明史, 小野敏明, 磯田健志, 宮澤大輔, 長澤正之, 水谷修紀, 安原真人, 梶原道子, 柳町昌克, 高木正稔, 金兼弘和, 今井耕輔, 森尾友宏 . 原発性免疫不全症に対するFluBUとFluMelによる前処置法に比較検討 . **第40回日本造血細胞移植学会総会**(2018年2月1-3日, 札幌) .
- 41) 國島伸治, 北村勝誠, 小林良二, 市川聡, 内山由理, 小川孔幸, 松本直通 . 2GFI1B異常症診断のバイオマーカー . **第39回日本血栓止血学会学術集会** (平成29年6月8日-10日, 名古屋) .
- 42) 橋本恵梨華, 高木夕希, 鈴木幸子, 河村奈美, 横山愛弓, 坂根寛人, 藤岡亮, 田村彰吾, 高木明, 上原貴博, 國島伸治, 小嶋哲人 . 新規変異 ITGA2B p.Cys198Serを含む複合ヘテロ変異をもつ血小板無力症の一例 . **第39回日本血栓止血学会学術集会**(平成29年6月8日-10日, 名古屋) .
- 43) 米野由希子, 國島伸治, 柳富子 . RUNX1変異による家族性血小板異常症に発症したMDS (RAEB-2) の症例 . **第39回日本血栓止血学会学術集会** (平成29年6月8日-10日, 名古屋) .
- 44) 家田大輔, 堀いくみ, 中村勇治, 大下裕法, 根岸豊, 篠原務, 服部文子, 加藤丈典, 犬飼幸子, 齋藤伸治, 北村勝誠, 國島伸治, 河合智樹 . 脳室周囲異所性灰白質と結合組織症状を示した FLNA遺伝子変異の女児例 . **第59回日本小児神経学会学術集会** (2017年6月15-17日, 大阪) .
- 45) 國島伸治, 小林良二, 市川聡, 内山由理, 小川孔幸, 宮崎浩二 . GFI1B異常症の新規検査診断法 . **第18回日本検査血液学会学術集会** (平成29年7月22-23日, 札幌) .
- 46) 岩井俊樹, 村松彩子, 川路悠加, 栗山幸大, 大城宗生, 平川佳子, 内山人二, 黒田純也, 國島伸治 . 当院で経験したMYH9異常症 . **第79回日本血液学会総会**(平成29年10月20-22日, 東京) .
- 47) 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 sequencing of 375 patients with inherited and acquired bone marrow failure syndromes. **第79回日本血液学会総会** (平成29年10月20-22日, 東京) .
- 48) Miyashita N, Onozawa M, Kunishima S, Hayasaka K, Yamada T, Migita O, Hata K, Fujioka Y, Ohba Y, Teshima T. Mechanisms of congenital macrothrombocytopenia induced by a novel ITGB3 T720del mutation. **第79回日本血液学会総会** (平成29年10月20-22日, 東京) .
- 49) 國島伸治 . Next-generation sequencingと血栓止血学 . **第39回日本血栓止血学会学術集会** (平成29年6月8-10日, 名古屋) .
- 50) 國島伸治 . 先天性血小板異常症 . **日本小児血液・がん学会学術集会教育セミナー** (平成29年6月18日, 東京) .
- 51) Terada K, Yamaguchi H, Miyake K, Miyake N, Osaki Y, Okada T, Kojima S, Ito E, Inokuchi K. Importance of functional analysis of TERT gene mutations in the diagnosis of dyskeratosis congenital. **第79回日本血液学会総会** (平成29年10月20-22日, 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	2016
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239	165 / 236
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	47	46
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15
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	3
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	5	6
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1
Cong. Dyserythropoietic anemia	No data	No data	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Sideroblastic anemia	No data	No data	2	1	1	0	1	0	1	0	1
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	・	0
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	11	16
Cong. Spherocytosis	No data	・	・	・	54	49	26	48	50	64	48
Cong. Elliptocytosis	No data	・	・	・	2	1	1	2	1	0	1
G6PD deficiency	No data	・	・	・	5	5	3	3	6	7	6
PK deficiency	No data	・	・	・	0	0	0	0	0	3	0
other erythrocyte enzyme def.	No data	・	・	・	2	0	0	0	0	2	・
Sickel cell disease	No data	・	・	・	1	1	0	1	1	0	0
Unstable hemoglobinopathy	No data	・	・	・	1	0	0	0	2	4	1
Thalasemia	No data	・	・	・	18	16	11	8	10	14	16
other hemoglobinopathy	No data	・	・	・	0	0	0	1	0	1	1
Refract. Cytopenia Child., RCC	No data	・	・	・	・	・	・	・	20	21	15