

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

CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（聖路加国際大学聖路加国際病院小児科 医長）

**研究要旨：**本研究の目的は Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) の疾患像を明らかにすることである。CDA は先天性の赤血球系細胞の形成異常により、慢性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患である。本年度は重症度分類を改訂し、また CDA の診療ガイドラインを追補修正した。

### A．研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血)は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群であるが、我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されていなかった。本研究により我が国におけるCDAの実態を明らかにし、最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

### B．研究方法

従来行われている日本小児血液・がん学会疾患登録、中央診断事業をもとに、我が国におけるCDAの把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にするが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるため、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく一般小児科医にも協力してもらう。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。

患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

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

### C．研究結果

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。また、臨床的にCDAと診断された12例について、エクソーム解析の結果と照合させて検討を行った。

臨床的にCDAタイプ1と診断された3例では全例で*CDNA1*遺伝子に変異が検出された。うち2例ではホモ変異がみられ、1例はコンパウンドヘテロ変異であった。

臨床的にCDAタイプ2と診断された6例では、このタイプに特徴的とされる*SEC23B*の変異はみられなかった。その代わりに、1例においてグルコース-6-リン酸脱水酵素(G6PD)欠損症の責任遺伝子である*G6PD*の変異がみられ、他の1例において遺伝性球状赤血球症(HS)の責任遺伝子である*SPTA1*(spectrin鎖)の変異がみられた。ともに先天性の溶血性貧血である。

臨床的にCDAタイプ3と診断された1例では、このタイプに特徴的とされる*KIF23*の変異はみられず、またその他の変異もみられなかった。

## D . 考察

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と診断された症例において、通常はグルコース-6-リン酸脱水酵素 (G6PD) 欠損症でみられる *G6PD* 遺伝性の変異がみられ、また遺伝性球状赤血球症でみられる *SPTA1* 遺伝子の変異が見つかった。今後、CDAと溶血性疾患の境界例について臨床情報とゲノム情報を統合した解析を行い、新たな診断と治療のガイドラインの作成に繋げる必要がある。

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。

## E . 結論

我が国のCDAの実態の正確な把握をし、よりよい治療法を開発するため、今度も調査、研究が必要である。

## F . 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, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next-generation sequencing for bone marrow failure syndrome. **Genet Med.** 2017;19:796-802.
- 2) Kanamitsu K, Shimada A, Nishiuchi R, Shigemura T, Nakazawa Y, Koike K, Kodama Y, Shinkoda Y, Kawano Y, Yasui K, Sasaki K,

Kajiwara R, Tsukahara H, Manabe A. Pediatric intestinal Behcet disease complicated by myeloid malignancies. **Int J Hematol.** 2017;105:377-382.

- 3) 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 *IDFH1* combined with secondary mutations predispose a patient with Maffucci syndrome to acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer.** (in press)
- 4) Hasegawa D, Manabe A. Myelodysplastic syndrome and JMML. In: Ishii E, editor. **Hematological disorders in children -Pathogenesis and treatment 2017**, p87-108, Springer (Berlin).
- 5) 平林真介, 真部淳. 家族性造血器腫瘍. **臨床血液** 2017;58:1878-1883
2. 学会発表
- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) 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).

- 4) 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).

**G . 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし