

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

DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 照井君典（弘前大学大学院医学研究科小児科学 准教授）

研究要旨： Diamond Blackfan 貧血 (DBA) は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として 15 種類のリボソームタンパク (RP) 遺伝子と GATA1 遺伝子が同定されているが、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。本年度は、新規症例 14 例の遺伝子診断を行い、11 例で既知の原因遺伝子の変異を同定した。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 及び RPS15A が含まれている。これらのデータをもとに、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エビデンスに基づいた診断基準および診断・治療ガイドラインの小改訂を行った。さらに、本年度は悪性腫瘍の合併を考慮した DBA の重症度分類の改定を行った。

A．研究目的

Diamond Blackfan 貧血 (DBA) は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として 15 種類のリボソームタンパク (RP) 遺伝子と GATA1 遺伝子が同定されているが、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床的な診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。本研究の目的は、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行うことである。データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。

B．研究方法

最初に、DBA で遺伝子変異が報告されている 12 種類の RP 遺伝子 (RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL26, RPL35a) と GATA1 遺伝子について、次世代シーケンサー (MiSeq) を用いてターゲットシーケンスを行っ

た。次に、定量的 PCR 法と SNP アレイ法により RP 遺伝子の大欠失を解析した。

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

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い文書による同意を得たのち、検体を連結可能匿名化して解析を行った。

C．研究結果

本年度は、新規症例 14 例の遺伝子診断を行い、11 例で既知の原因遺伝子の変異を同定した (RPS19 3 例、RPS26 1 例、RPS7 1 例、RPL11 4 例、RPL5 1 例、RPL35A 1 例)。これまでに遺伝子検査を施行した症例は 192 例となった。これらのデータをもとに、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、エビデンスに基づいた診断基準および診断・治療ガイドラインの小改訂を行った。さらに、本年度は悪性腫瘍の合併を考慮した DBA の重症度分類の改定を行った。

D . 考察

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。

日本小児血液・がん学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小改訂を行った。先天性骨髄不全症の学会認定のガイドラインはこれまでなく、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。

E . 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。その成果にもとに診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改定を行った。本研究班は、DBAの診療の質の向上に大きな貢献をしたと思われる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Ikawa Y, Nishimura R, Maeba H, Fujiki T, Kuroda R, Noguchi K, Fukuda M, Mase S, Araki R, Mitani Y, Sato T, Terui K, Ito E, Kitabayashi I, Yachie A. Deep spontaneous molecular remission in a patient with congenital acute myeloid leukemia expressing a novel MOZ-p300 fusion transcript. **Leuk Lymphoma**. 2018;1-3. doi:10.1080/10428194.2018.1434885.
- 3) Sakamoto K, Imamura T, Kihira K, Suzuki K, Ishida H, Morita H, Kanno M, Mori T, Hiramatsu H, Matsubara K, Terui K, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Kosaka Y, Kato K, Moriya-Saito A, Sato A, Kawasaki H, Yumura-Yagi K, Hara J, Hori H, 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. **J Clin Oncol**. 2018;36:900-7.

- 4) Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S, Watanabe T, Taga T, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Hara Y, Oki K, Hayashi Y, Tanaka S, Adachi S. Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study. **Int J Hematol**. 2018;107:586-595. doi:10.1007/s12185-017-2395-x.
- 5) Nakayama H, Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Shimada A, Saito AM, Yamashita Y, Moritake H, Terui K, Taga T, Matsuo H, Kosaka Y, Koh K, Hosoi H, Kurosawa H, Isoyama K, Horibe K, Mizutani S, Adachi S. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin for children with relapsed AML. **Pediatr Int**. 2017;59:1046-52.
- 6) Matsuo H, Shiga S, Imai T, Kamikubo Y, Toki T, Terui K, Ito E, Adachi S. Purification of leukemic blast cells from blood smears using laser microdissection. **Int J Hematol**. 2017; 106(1): 55-59. doi:10.1007/s12185-017-2227-z.
- 7) Moritake H, Tanaka S, Nakayama H, Miyamura T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Saito A, Shiba N, Hayashi Y, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Hasegawa D, Horibe K, Mizutani S, Adachi S. Outcome of relapsed core binding factor acute myeloid leukemia in children: A result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R study. **Pediatr Blood Cancer**. 2017;64 (10). doi:10.1002/pbc.26491.
- 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:e93-e96.
- 9) Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Ishikawa M, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic Hyponatremia Without Hypothalamic Lesions Accompanied by Autoantibodies to Subfornical Organ. **Brain Pathol.** 2017;27: 323-31.
- 10) Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Osumi T, Aoki T, Aoki K, Suzuki R, Fukuda T, Miyamoto T, Kato K, Nakamae H, Goto H, Eto T, Inoue M, Mori T, Terui K, Onizuka M, Koh K, Koga Y, Ichinohe T, Sawada A, Atsuta Y, Suzumiya J. Outcome differences between children and adolescents and young adults with non-Hodgkin lymphoma following stem cell transplantation. **Int J Hematol.** 2017;105:369-76.
2. 学会発表
- 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) 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).
- 3) 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).
- 4) 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).
- 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).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし