

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 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）
研究協力者 土岐 力（弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師）
神尾卓哉（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）
佐藤知彦（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）

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。しかし、我が国の DBA 患者の約半数は原因遺伝子が不明である。本年度も日本小児血液・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 DBA と診断された 64 例中 31 例（％）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 221 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、128 例（57.9％）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。さらに、最近、DBA の近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」を発見した（AJHG 2018）。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。研究代表者として、「2017 年度版診療ガイドライン」全体の監修を行い、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、2017 年 10 月に診断と治療社より出版した。その後、2017 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、2018 年度は「DBA の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。

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。初年度（2016年度）は、遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血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。2017年度以降は、

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*, *RPS27*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL26*, *RPL27*, *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

新規症例64名の遺伝子診断を行い、31例 (*RPS19* 11例、*RPL11* 6例、*RPL5* 5例、*RPS26* 4例、*RPS7* 3例、*RPL35A* 2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221例となった。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 (*Haematologica* 2016)。さらに、DBAの近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」の2症例を発見した (*AJHG* 2018)。

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。DBAを含めた先天性骨髄不全症7疾患の診療ガイドラインの改訂版について、日本小児血液・がん学会での審議とパブリックコメントを終え、理事会において正式の診療ガイドラインとして承認された。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2017年10月に診断と治療社より出版された。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した。その後、2017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、2018年度は「DBAの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。2018年度には、難病プラットフォーム (AMED 松田班) を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全症のレジストリ」の構築を進めるため、個別相談会に出席し、中央倫理委員会で承認を得るための準備を開始した。

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、精度の高いデータベースの構築が進んでいると思われる。

DBAを含めた先天性骨髄不全症7疾患の診療ガイドラインの改訂版について、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。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近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」を発見した。また、DBAの新規原因遺伝子 *RPS15A* を発見し、DBAの研究に大きく貢献した。

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訂を行った。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) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.3324/haematol.2018.207241.
- 2) Usami I, Imamura T, Takahashi Y, Suenobu SI, Hasegawa D, Hashii Y, Deguchi T, Hori T, Shimada A, Kato K, Ito E, Moriya-Saito A, Kawasaki H, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Sato A, Horibe K; Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS). Discontinuation of L-asparaginase and poor response to prednisolone are associated with poor outcome of ETV6-RUNX1-positive pediatric B-cell precursor acute

- lymphoblastic leukemia. **Int J Hematol.** 2019;109(4):477-482. doi: 10.1007/s12185-019-02599-w.
- 3) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E. Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int.** 2019;61(3):315-317. doi: 10.1111/ped.13774.
 - 4) Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol.** 2019;98(2):271-280. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0.
 - 5) Kudo K, Ueno H, Sato T, Kubo K, Kanazaki R, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yoshida K, Shiozawa Y, Toki T, Ogawa S, Ito E. Two siblings with familial neuroblastoma with distinct clinical phenotypes harboring an ALK germline mutation. **Genes Chromosomes Cancer.** 2018;57(12):665-669. doi: 10.1002/gcc.22676.
 - 6) Yagi H, Kageyama K, Kinoshita N, Niioka K, Yamagata S, Ito E, Daimon M. Relaxin-3 regulates corticotropin-releasing factor gene expression in cultured rat hypothalamic 4B cells. **Neurosci Lett.** 2019;692:137-142. doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.009.
 - 7) Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanazaki R, Uechi T, Nakajima Y, Sato Y, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Kamio T, Sakaguchi H, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara A, Kanno H, Miyano S, Kojima S, Ishiguro A, Sugita K, Kenmochi N, Takahashi S, Eto K, Ogawa S, Ito E. De Novo Mutations Activating Germline TP53 in an Inherited Bone-Marrow-Failure Syndrome. **Am J Hum Genet.** 2018;103(3):440-447. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.07.020.
 - 8) Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M. Diploidy analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms. **Leukemia.** 2018;32(12):2710-2714. doi: 10.1038/s41375-018-0190-1.
 - 9) Uemura S, Mori T, Nagano C, Takafuji S, Nishimura N, Toki T, Terui K, Ito E, Iijima K. Effective response to azacitidine in a child with a second relapse of myeloid leukemia associated with Down syndrome after bone marrow transplantation. **Pediatr Blood Cancer.** 2018:e27414. doi: 10.1002/pbc.27414.
 - 10) 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;108(2):236. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4.
 - 11) Kuwahara K, Kudo K, Yashima-Abo A, Katayama K, Kojima K, Tone K, Ito E, Nakazawa A, Iwafuchi H, Kurose A. Classic Hodgkin lymphoma with osseous involvement mimicking Langerhans cell histiocytosis in a child. **Hum Pathol.** 2018;77:147-151. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.016.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
- 14) Matsuzaki Y, Rokunohe A, Minakawa S, Nomura K, Nakano H, Ito E, Sawamura D. Incontinentia pigmenti in a male (XY) infant with long-term follow up over 8 years. **J Dermatol.** 2018 Jan;45(1):100-103. doi: 10.1111/1346-8138.14002.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Noujima-Harada M, Takata K, Miyata-Takata T, Sakurai H, Igarashi K, Ito E, Nagakita K, Taniguchi K, Ohnishi N, Omote S, Tabata T, Sato Y, Yoshino T. Frequent downregulation of BACH2 expression in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Sci.** 2017;108(5):1071-1079. doi:10.1111/cas.13213.
 - 21) 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.
 - 22) 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;19(7):796-802. doi: 10.1038/gim.2016.197.
 - 23) 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.
- 24) Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Okuno Y, Yamato G, Hara Y, Nagata Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Kato M, Park Mj, Ohki K, Shimada A, Takita J, Tomizawa D, Kudo K, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Tawa A, Ito E, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. **Br J Haematol**. 2016;175(3):476-489. doi: 10.1111/bjh.14247.
- 25) 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. doi: 10.1111/bjh.14243.
- 26) 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.
- 27) Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto T, Toki T, Ito E, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities. **Cell Rep**. 2016;15(6):1228-41. doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.031.
- 28) Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. **Ann Oncol**. 2016;27(5):887-95. doi: 10.1093/annonc/mdw066.
- 29) Ogasawara S, Saito N, Itoga M, Kushibiki M, Nakata R, Ohta E, Fujita E, Kojima K, Terui K, Ito E, Kayaba H. Spurious thrombocytosis caused by tumor cell lysis in a patient with acute monocytic leukemia. **Clin Lab**. 2016;62:1575-7. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151218.
- 30) Miura R, Yokoyama Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H, Kurose A, Tsuruga K, Sasaki S, Terui K, Ito E. Dysgerminoma developing from an ectopic ovary in a patient with WAGR syndrome: A case report. **Mol Clin Oncol** 2016; 5:503-6.
- 31) Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. **Pediatr Blood Cancer** 2016;63:248-54. doi: 10.1002/pbc.25789.
- 32) Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Terui K, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Ogawa S, Ito E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. **Int J Hematol** 2016;103:112-4. doi: 10.1007/s12185-015-1891-0.
- 33) 伊藤悦朗, 土岐力, 照井君典. Down症候群. 白血病学(上) 最新の基礎・臨床研究. **日本臨床増刊号** 2016;74:97-102.
- 34) 照井君典, 土岐力, 伊藤悦朗. 一過性異常骨髄増殖症. 小児疾患診療のための病態生理3. **小児内科増刊号** 2016;48:953-6.

- 35) 照井君典, 伊藤悦朗. ダウン症に伴う急性巨核芽球性白血病の分子的理解と臨床応用. **血液フロンティア** 2016;26:1533-40.
- 36) 伊藤悦朗, 土岐力, 照井君典. 遺伝性骨髄不全症研究の最近の進歩. **臨床血液** 2016;57:882-90.
- 37) 新居敏, 藤野寿典, 赤澤嶺, 田尻雄二郎, 高野良彦, 巽亜子, 中道恵里那, 内藤拓人, 安西香織, 杉田亮, 竹川麻衣, 野村安隆, 肥田晋矢, 坂本晴子, 葭井操雄, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗, 住本真一. 感染を契機に診断に至ったRPL11の遺伝子変異陽性Diamond-Blackfan anemiaの11歳男児例. **小児科臨床** 2016;69:1416-20.
- 38) 照井君典, 伊藤悦朗. 小児急性巨核芽球性白血病の生物学的特性. **血液内科** 2016;72:737-42.
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 and epigenetic analysis elucidated expression and methylation profiles of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **The 23th Congress of European Hematology Association** (2018年7月14-17日, スウェーデン・ストックホルム).
- 2) M. Labuhn, K. Perkins, E Papaemmanuil, S Matzk, C Scheer, Yoshida K, A Schwarzer, J Taub, J Crispino, MJ Weiss, Ito E, Seishi Ogawa, ML Yaspo, PJ Campbell, D Heckl, JH Klusmann, P Vyas. Modelling the progression of a preleukemic stage to overt leukemia in children with Down syndrome. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 3) 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. Clinical and genetic characteristics of patients with Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 4) 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).
- 5) 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).
- 6) 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).
- 7) 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).
- 8) 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) .

- 9) 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) .

国内学会

- 1) 伊藤悦朗 . ダウン症に伴う急性巨核芽球性白血病の多段階発症の分子機構 . **第60回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018年11月14日-16日, 京都) .
- 2) 渡辺亮, 才田聡, 中村正裕, 土岐力, 金崎里香, 照井君典, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗 . ダウン症児に発症する巨核芽球性白血病におけるエピゲノム異常 **第80回日本血液学会学術集会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 3) 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) .
- 4) 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) .
- 5) 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) .

- 6) 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) .
- 7) 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) .
- 8) 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, 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) .
- 9) Kanazaki R, Toki T, Terui K, Sasaki S, Kudo K, Kamio T, Sato T, Ikeda F, Ito E . Dysegregation of *KIT* expression by *GATA1*s 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) .
- 10) 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) .
- 11) 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 . 一過性異常骨髄増殖症における *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) .

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし