

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）
「特発性造血障害に関する調査研究」
分担研究報告書

小児再生不良性貧血 / 骨髄異形成症候群

研究分担者 真部 淳 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

研究要旨

本研究は小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例を解析し、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を明らかにすることを目的とする。特に、小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異についての検討を行う。

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例を対象に遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見を検討した。その結果、遺伝性骨髄不全では獲得性骨髄不全に比較して異形成の程度が強く、またそれは病型によって異なることが明らかになった。また、国内においてもAYA世代の骨髄不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。さらに、小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多い。GATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始された。

A. 研究目的

- a. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成
- b. 遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点の検討
- c. 小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異についての検討

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。

B. 研究方法

- a. 小児血液・がん学会の中央診断に登録された1500例について染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床情報を検討しても確定診断が困難な例があったが、一部の例ではターゲットシーケンスを用いて診断が可能であった。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。
- b. 小児と AYA 世代の Shwachman-Diamond 症候群と Fanconi 貧血患者の発生状況を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。また小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。
- c. 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、欧米に比較して患者が少ないと考えられる日本国内の GATA2 変異患者の発生状況を把握する。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

- a. 遺伝性骨髄不全では獲得性骨髄不全に比較して異形成の程度が強く、またそれは病型によって異なることが明らかになり、学会等で発表した(下記学会発表1)。
- b. 国内においても AYA 世代の骨髄不全患者で Shwachman-Diamond 症候群と診断される例の存在が明らかになり、学会等で報告した(下記学会発表2)。
- c. 小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。

D. 考察

2009年に開始された小児の造血不全およびMDSの中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。
本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等

に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017年4月に診療ガイドとして公表した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。またGATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家の共同研究の成果が期待される。

E. 結論

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多い。GATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始された。

F. 健康危険情報

該当せず

研究協力者

小島勢二、高橋義行、濱麻人、村松秀城（名古屋大学小児科）、長谷川大輔、平林真介（聖路加国際病院小児科）、矢部普正（東海大学小児科）、小原明（東邦大学小児科）、渡辺健一郎（静岡こども病院）、伊藤悦朗（弘前大学小児科）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S: Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol*, in press
- 2 Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M: A germline HLTf mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia*, in press
- 3 平林真介、鈴木美慧、真部淳。TP53変異と造血器腫瘍。臨床血液 in press

2. 学会発表

- 1 濱麻人、長谷川大輔、真部淳、野沢和江、成田敦、奥野友介、村松秀城、高橋義行、渡辺健一郎、小原明、伊藤雅文、小島勢二：遺伝性骨髄不全症における骨髄形態学的特徴。小児血液がん学会（2018.11. 11-14, 京都）
- 2 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. *American Society of Hematology (ASH)* (2018.12.1-4, San Diego)

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
該当なし