

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総括研究報告書

## 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断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、ダイヤモンド・ブラックファン貧血（DBA）、ファンconi貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、先天性赤血球形成異常症（CDA）、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群（SDS）、先天性角化不全症（DC）、先天性好中球減少症（CN）の7疾患があるが、CDAと鑑別が問題となる先天性溶血性貧血（CHA）も本研究班の対象に加えた。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。DBAは、15例が新規登録され、8例（60%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに215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、127例（59.1%）に原因となるRP遺伝子変異を見出した。本年度は、DBA患者（165名）の追跡調査を行い、造血幹細胞移植の成績を検討した。移植例（27例）の3年全生存率は95.2%、3年無治療生存率は88.4%と極めて良好であり、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置の間で治療成績に有意差を認めなかった。SAは、1例の新規症例が登録され、エクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められ、機能解析を進めている。ALAS2遺伝子の発現低下がSAの表現型と直接関連するか否かを明らかにするために、非腫瘍性赤芽球系細胞株HUDEP2のALAS2遺伝子をゲノム編集しSAのモデル細胞を樹立し、環状鉄芽球を再現することができた。これらの結果から、ALAS2遺伝子の発現低下がSAの直接の発症原因となることが明らかとなった。FA患者の117例中113例（97%）で原因遺伝子を同定し、我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。SDSは、新たに2例がSBDS遺伝子変異解析により確定診断されたが、うち1例は20歳であった。昨年度も成人骨髄異形成症候群症例で、SDSと診断された例があり、思春期・若年成人で診断される例もあることが確認された。2017年にSDSに類似した疾患群としてフランスから報告されたSRP54遺伝子変異をCNの2家系3例で同定した。不全型DCの場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。このことからDCの診断においてスクリーニング検査としてテロメア長測定は重要である。本年度は、q-PCR法によるテロメア長測定法の開発を進めた。今回の検討でPCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを用いることで正確なqPCRの検量線ができることが明らかになった。CDAは、2014年から本年度までに319例について遺伝子パネル検査を用いて解析し、全体の72.1%に病型を確定した。遺伝性球状赤血球症が34.5%、脱水型遺伝性有口赤血球症（DHSt）が7.5%、次いでグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症の順で頻度が多いことがわかった。DHSt症例は輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症例が男性例に多く、特にPIEZO1変異例では脾臓摘出術後の重篤な静脈血栓症が惹起するため、今後溶血性貧血の鑑別診断において必ずDHStの可能性を否定する必要があると考えられた。

本研究班で得られたデータをもとに、治療ガイドラインの小改訂を行った。さらに、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造血不全のレジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成し、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼した。

#### 【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：北海道大学大学院医学研究院教授  
高橋義行：名古屋大学大学院医学系研究科教授  
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  
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：国立大学法人広島大学名誉教授  
渡邊健一郎：静岡県立こども病院科長  
金兼弘和：東京医科歯科大学寄附講座教授  
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  
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教  
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教  
小林明恵：弘前大学大学院医学研究科大学院生  
小倉浩美：東京女子医科大学非常勤講師  
槍澤大樹：東京女子医科大学助教  
山本俊至：東京女子医科大学教授  
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教講師  
白石 暁：九州大学大学院医学研究院助教  
江口克秀：九州大学大学院医学研究院助教

### A. 研究目的

本研究申請は、領域別Aの採択条件 に該当する。主要な先天性骨髄不全症には、ダイヤモンド・ブラックファン貧血(DBA)、ファンコニ貧血(FA)、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球形成異常症(CDA)、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群、先天性角化不全症、先天性好中球減少症の7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疾患の医療水準向上を効果的に進めるために、一つの研究班に統合し、厚労省難治性疾患政策研究班「先天性造血不全班」(伊藤班)として研究を推進してきた。その成果は、日本小児血液・がん学会認証の「先天性骨髄不全症診療ガイドライン」として同学会の書籍で出版した。DBAやCDAと臨床診断した症例の中に、遺伝子検査により先天性溶血性貧血(CHA)であった症例が複

数含まれていた。また、逆の症例も存在した。このため、CHAも本研究班の対象に加えることとした。本研究申請では、先行班研究を発展させ、「先天性骨髄不全症のレジストリ」を確立し、「原発性免疫不全研究班」(野々山班)とも連携し、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の作成を目指す。これまでの班研究により、DBAの新規原因遺伝子を同定し、その近縁疾患の中に、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。さらに、FAの新規原因遺伝子FANCTの発見にも成功した。

しかし、DBAなどではまだ半数で原因遺伝子が不明である。このため、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、オミックス解析拠点(宮野班)、日本小児血液・がん学会の疾患登録事業や原発性免疫不全班とも連携し、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。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う。なお、次世代の研究者を育成するため、若手や女性研究者を研究協力者として研究班に積極的に参加させる。2019年度は、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造血不全のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。2020~2021年度は、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

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い先天性骨髄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(高橋・真部)、DC(高橋、山口)、SDS(渡邊)、SCN(小林)、CHA(菅野))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。2019年度は、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造血不全症のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。なお、各疾患拠点間でのガイドラインの書式、トランジションなどの情報の共有が図られるように研究を推進する。2020～2021年度は、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。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。

2019年度

#### 1) レジストリ構築

AMED松田班によりWeb登録システム（難病プラットフォーム）を用いて「先天性骨髄不全症レジストリ」を構築する。まず、研究実施計画書を作成し、京都大学の中央倫理審査を通す。同意の得られた症例から、臨床情報や遺伝子解析の結果も含めたデータの登録を開始する。（伊藤、高橋）

#### 2) 疫学調査

2019年度は、先天性骨髄不全の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（大賀、張替、矢部、多賀、真部、高橋、渡邊、小林、菅野）。なお、疫学調査は疫学専門家（研究協力者）から助言をいただきながら推進する（弘前大学COI拠点長 中路重之）。

#### 3) 中央診断

先天性骨髄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。DBA（伊藤）、SA（張替）、FA（矢部・高田）、CDA（高橋・真部）、DC（高橋、山口）、SDS（渡邊）、SCN（小林）、CHA（菅野）。

#### 4) バイオマーカーによるスクリーニング

DBAの疑い症例では、新規バイオマーカーである赤血球GSHと赤血球ADA活性を同時測定し、

SVM法による判別式による判定を行う（菅野）。DKCの疑い症例ではFlow FISH法による血球テロメア長のスクリーニングを行う（高橋）。

#### 5) 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・シーケンス法で、各疾患の解析拠点において行う。（各研究拠点）。既知の原因遺伝子が同定できない場合は、オミックス解析拠点で、エクソーム・シーケンスなどの網羅的遺伝子解析を行う。

6) 収集された情報をもとに、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、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、策定される治療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコー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、高橋）

（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の守秘を厳守し、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。既知の責任遺伝子に関しては、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

本年度は、2000年～2018年までに遺伝子診断を行った186名のDBA患者の主治医にアンケート調査を行い、165名（88.7%）について回答が得られた。同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた時の

平均年齢は3.6歳で、HSCT後の平均経過観察期間は40ヶ月であった。幹細胞ソースは、骨髄血が25例（HLA一致同胞 n=5、HLA不一致血縁者 n=2、HLA一致非血縁者 n=12、HLA不一致非血縁者 n=6）、臍帯血（HLA不一致非血縁者）が2例であった。前処置は、骨髄破壊的（MAC）が12例で、強度減弱（RIC）が15例であった。RICのうち、ブスルファンを含むものは2例のみであった。移植を受けた27例全例で生着が得られ、25例は治療が不要となった。MACで移植を受けた3症例で、肝中心静脈閉塞症を合併した。3年全生存率（OS）は95.2%、3年無治療生存率（FFS）は88.4%と極めて治療成績は良好であった。さらに、MACとRICの間で治療成績に有意差を認めなかった。

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候群のレジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成し、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼した。症例の登録は、症例数の最も多いDBAから開始する予定で、これまでに約70施設から参加の意向が得られた。

## 2) 遺伝子診断

### a. DBA

新規症例15名の遺伝子診断を行い、8例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 4例、*RPS26* 2例、*RPL5* 1例、*RPS17* 1例）を同定した。これまでに215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、原因となるRP遺伝子変異を見出した症例数は、127例（59.1%）となった。

### b. FA

117例の日本人FA患者の原因遺伝子の解析を進め、最終的に113例の原因遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定し、*FANCA*が58%、*FANCG*が25%とこの両者で全体の80%を占め、3番目は*FANCB*であった。原因遺伝子と表現型との関連では、FA-G患者はFA-A患者に比べて骨髄不全の発症時期が早いことが判明し、これがさらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型によって修飾されてい

た。また、先天性の形成異常との関連では、重症のFACTERL-H異常が、詳細な臨床情報のある108例中10例に認められ、特にFA-B、FA-Iの患者で重症であった。

日本国内のFA新規症例は、疑い症例を含めて4例（東京1例、京都2例、岡山1例）であった。解析の結果、*FANCA*症例を1例、*FANCD2*症例を1例同定した。*FANCD2*症例は、60歳代まで生存しており、国内最高齢のFA症例、しかも国内初の*FANCD2*変異例であり、症例報告を予定している。若年で奇形などからFAを疑われていたが、症状が軽度であったため、ずっとフォローのみされてきた症例である。経過中、子宮がん罹患、最後はMDSから白血病を発症するなど、FAとしてはある意味典型的な合併症を来している。末梢血リンパ球でのウェスタンブロットで*FANCD2*の発現を認めており、おそらく片方アレル変異がプライムサイト変異であるため、少量の*FANCD2*タンパク質が残っており、軽症化したものと考えられる。Reversion mosaicismも考えられるが、頬粘膜と末梢血両方のエクソーム解析ではリバージョンを支持する結果は得られなかった。*ALDH2*の遺伝子型はG/Gであり、軽症であったことと一致している。

FA疑い症例1例が*FANCA*と*FANCG*の高頻度変異を否定した上で、臨床所見を検討したところ、軽度の精神発達遅延がみられるなど*ADH5/ALDH2*欠損症と一致する面があり、検索したところ、実際に*ADH5*の変異のcompoundheterozygous、*ALDH2*バリエーションがヘテロと診断が確定した。両親からそれぞれの変異アレルを受け継いでいることも確定した。

インド人のFA症例の遺伝子変異検索を行ってきており、その結果をまとめてHuman Mutation誌に発表した。他のエスニック集団では稀である*FANL*変異c.1092G>Aがインド・パキスタンでは高頻度に認められ、ファウンダー変異と考えられた。

5年以上長期生存した例における固形がんの発症を見ると舌や他の口腔がん、食道がんが多いため、放射線胸腹部照射（TAI）の基本照射量を3 Gyとし、ワルダイエル輪を含む口腔から食

道にかけてVMATを用いて約0.6Gyに減量して、従来のフルダラビン、シクロフォスファミド、サイモグロブリンとの併用で4例の非血縁骨髄移植を施行した。若干の免疫抑制効果の減弱による生着不全の可能性が考えられたが、前例で順調な生着を得て退院し、外来で経過観察中である。

c. SA

登録された新規症例は17歳男性、正球性貧血 (Hb 8.5g/dL、MCV 83 fL) および骨髄における環状鉄芽球の出現あり、末梢血液細胞を用いて頻度の高いALAS2遺伝子の変異解析をサンガー法で行ったが、有意な変異は同定されなかった。現在、エクソーム解析による網羅的な解析を進めている。

過去に登録された1歳男児の遺伝性鉄芽球性貧血疑いの症例について、エクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。現在、この変異が有意なものかどうか、解析を進めている。

ALAS2遺伝子の発現低下がSAの表現型と直接関連するか否かを明らかにするために、非腫瘍性の赤芽球系培養細胞株HUDEP2細胞を用いてSAのモデル細胞を樹立した。CRISPER/Cas9システムを用いてALAS2遺伝子の第一イントロンのエンハンサー部位に変異を導入し、両方のアレルに変異が導入されているクローン [HUDEP2 (ALAS2<sup>low</sup>) 細胞] を選択した。分化誘導すると野生型細胞と同様に一部の細胞は脱核するまで分化が進み、さらに分化誘導後のHUDEP2 (ALAS2<sup>low</sup>) 細胞では環状鉄芽球が多数観察された。これらの結果から、ALAS2遺伝子の発現低下がSAの直接の発症原因となることが明らかとなった。

d. CDA

以前行ったCDAの全国調査を参考に集積されたCDA疑いの症例のうち10例を既知の遺伝子変異の解析と全エクソーム解析(WES)を施行した。その結果、CDA Iは全例で既知のCDAN1遺伝子変異が同定されたが、CDA II/CDA IIIの7例では

CDAの既知及び新規の遺伝子変異は認められず、2例で先天性溶血性貧血の原因遺伝子 (SPTA1, G6PD) 変異が同定された。

治療に関しては、欧州骨髄移植学会が報告したHCTを行ったCDA 39例の解析では、36ヶ月時の無イベント生存率 (イベントは拒絶、生着不全、2回目の移植) は45%、全生存率は71%で、10例が死亡し、死因はGVHDが9例、感染症が3例、多臓器不全が1例だった。鉄過剰合併例と非血縁ドナーからの移植例の全生存率が有意に不良で、除鉄とドナー選択の重要性が改めて示された。これらの結果を踏まえてCDA診療参照ガイドラインを改訂し、確実な診断ならびに治療に対する情報発信を行った。

e. DC

さまざまな先天性造血不全症を疑った患者 (n=760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た。結果として、DC 17例 (TINF2 10例、TERT 4例、DKC1 2例、TERC 1例) を遺伝子診断し得た。17例のうち、末梢血Flow-FISH法による血球テロメア長を測定した12例中11例でテロメア長の短縮を認めた。

不全型DKCの場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。このことからDCの診断においてスクリーニング検査としてテロメア長測定は重要である。本年度は、q-PCR法によるテロメア長測定法の開発を進めた。今回の検討でPCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを用いることで正確なqPCRの検量線ができることが明らかになった。

f. SDS

本年度は、新たに2例がSBDS遺伝子変異解析により診断されたが、うち1例は20歳であった。昨年度も成人骨髄異形成症候群症例で、SDSと診断された例があり、思春期・若年成人で診断される例もあることが確認された。

新規関連遺伝子 (DNAJC21, EFL1, SRP54) が報告されたため、診療ガイドラインを改訂し、

先天性造血不全ターゲットシーケンスの解析対象に含めたが、今のところそれらの遺伝子変異は同定されていない。

g. CN

2017年にSDSに類似した疾患群としてフランスから報告されたSRP54遺伝子変異を、確定診断が困難であったCNの2家系3例で同定した。

症例1：20歳女性、生後早期から好中球減少と上気道感染の反復を認め、米国ならびに本邦で経過観察されていた。2003年に当院紹介され、好中球減少症の既知の遺伝子変異は認めず、2012年には全エクソーム遺伝子解析を行うも同定に至らなかった。2018年、SRP54遺伝子変異の先天性好中球減少症の報告とともに再度遺伝子解析を行い、SRP54の遺伝子変異を同定した。慢性歯肉炎と重症肺炎での入院歴あり。骨髄像では明らかな成熟障害は認めていない。

症例2、3：7歳女兒とその父親（45歳）の親子例。父親は10代から好中球減少を指摘され、種々の検査を行うが、診断には至っていない。肺炎、虫垂炎、皮膚化膿症など、長期間にわたる入院歴もあった。慢性歯肉炎あり。女兒も1歳代に重症肺炎、慢性歯肉炎、皮膚化膿症の反復、慢性副鼻腔炎あり。骨髄像では明らかな成熟障害なし。親子で当院受診し、遺伝子検査からSRP54遺伝子変異を同定した。3症例ともにSRP54遺伝子の片アレルの変異であるが、症例1の家族内には遺伝子変異は認めていないことから散发例と後者は既報と同じく常染色体性優性遺伝と考えられた。また、SDSに認められる腓外分泌異常、骨格異常等の合併症は現在まで全く認められていない。

h. CHA

2014年から2019年の5年間に、合計319例の溶血性貧血症例を解析し、全体の72.1%に病型を推定し得た。次世代型シーケンサー（NGS）を用いた解析では複数の病因遺伝子変異が同定できた例があり、赤血球酵素（エノラーゼ）異常症として経過観察していた症例のNGS解析で脱水型遺伝性有口赤血球症（DHSt）の既知遺伝子変異が確認された例を経験した。

5年間で検討したCHAの病型では、遺伝性球状赤血球症（HS）が最も多く、全体の34.5%を占めていたが、1998年度報告の71.0%に比べて比率の減少が明らかであった。全体で二番目に高頻度であった病型は脱水型遺伝性有口赤血球症（別名 遺伝性乾燥赤血球症（DHStまたはHx））であり、2012-3年に本症の原因遺伝子が確定したことにより遺伝子解析による診断が可能になったことが背景にあると考えられた。前述の2018年度報告では、赤血球酵素異常症、ヘモグロビン異常症がそれぞれ5.9%、4.3%を占めていたが、今回の調査では9.4%、3.4%と全体に対する病型頻度では赤血球酵素異常症の割合が上昇していた。まとめるとDHStは全体、膜異常症の両方で二番目に頻度の高い病型であることが判明した。

現在の病型診断システムにおいて診断未確定例は全体の28%程度であるが、検査実施時年齢で1歳未満と1歳以上に分けると、1歳以上では診断未確定例は18.7%、1歳未満では50%に及んでいた。1歳未満例の一部は新生児期に濃縮赤血球、破碎赤血球、奇形赤血球などの明らかな赤血球形態異常を認め、生後6ヶ月以降に自然軽快する例が含まれている。臨床像、赤血球形態から乳児濃縮赤血球症（infantile pyknocytosis；IP）に類似した病態が考えられた。

DHSt症例の臨床像と検査結果の特徴は以下の通りであった。貧血は軽度ないし中等度であるが、男性例では20歳代から高フェリチン血症を呈して、ヘモクロマトーシス発症が示唆されており、最近海外から発表された総説と同様の傾向を認めた。自験例の中には2型糖尿病、不妊症などヘモクロマトーシスによる臓器障害が診断の結果となった例やヘモクロマトーシスによる死亡事例が含まれている。

また、DHStにはPIEZO1およびKCNN4という二つの病因遺伝子が同定されているが、PIEZO1変異例では診断未確定のまま脾臓摘出術を施行されたのちに重篤な静脈血栓症が引き起こされることが明らかになっており、溶血性貧血の鑑別診断において必ずDHStの可能性を否定する必要があることが必要と考えられた。

DHStの診断は臨床像、血液所見および溶血性貧

血関連遺伝子パネルを用いたTCS解析結果を総合して判断することが肝要であるが、TCS解析データ解析は時間が掛かり、特に新規の塩基変化が検出された場合、その臨床的意義付けはしばしば困難である。我々はこの数年間、患者赤血球を用いた定量的浸透圧脆弱性試験（FCM-OF）がDHSt症例の鑑別に有用であることを示してきた。今回DHSt 33症例に対してFCM-OFにおける残存赤血球率（%RRC）を正常対照と比較し、2群のExact Wilcoxon rank sum testを行った結果、（p-value= 0.004662）、AUC=0.9819、Cut-off値87.7～98.4）と有意な結果を得た。

%RRCによるDHSt診断において注意すべきことは、鉄欠乏性貧血やサラセミアなどの小球性貧血における%RRC上昇例の除外である。今回の検討で、MCV > 90例を対象にした場合、上記疾患における偽陽性が排除できることが明らかになった。FCM-OFはHSやHEの診断のみならず、DHStの診断に極めて有用と考えられた。

#### 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。しかし、まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、全体像が明らかではない。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

HSCTは、DBAの造血障害に対する唯一の根治療法である。しかし、DBA患者に対する最適の前処置に関するデータはわずかしかない。我々は、MACあるいはRICでHSCTを受けたDBA症例の予後を後方視的に比較した。その結果、RICで行ったHSCTもDBAに対して有効であり、良好なOSとFFSが得られることが明らかとなった。

遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子の同定はしばしば困難であるが、日本人のFAの117例中113例（97%）で原因遺伝子を同定し、その結果として、我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。効率的な遺伝子診断のためには今回得られた疫学情報は極めて有用であり、診断コストや人的資源の削減にも役立つものである。また、民族性

の違いの可能性も明らかになり、今後の国際共同研究に重要な情報を提供することができる。

日本人で初のFANCD2患者は、意外にもおそらく今まで診断確定したFAで最高齢にまで達した症例である。このような特異な症例に着目し、きちんと解析を加えていくことが病態解明に向けて有効であると思われる。

臨床所見でFAと考えられた1例が、検索の結果、我々が同定した新規のFA類似病態であるADH5/ALDH2欠損症であった。この新規疾患は、FAと症状は類似しているが、DNA修復欠損はないため、MMCによる染色体脆弱化試験は正常である。ADH5/ALDH2欠損によって、造血細胞の分化によって産生されるホルムアルデヒドによるDNA損傷がこの病態を作り出していることが我々の基礎研究で判明しており、現在投稿中の段階となっている。

インドの症例解析では、異なるエスニック集団における異なる原因遺伝子分布が実証された。ある意味、予想通りの当然の結果ではあるが、FANCL欠損が欧米で稀なためFANCL変異が重篤な症状を与えると従来考えられてきたことを考慮すると、こういった解析が与える知見の重要性が示唆される。

FAの治療においては造血細胞移植の成績が著しく向上したものの、特に20歳以上に至った長期生存例での固形がんの発症が問題となってきており、その対策が急務である。従来の報告では固形がんのリスクとして慢性GVHD、放射線照射を含む前処置、パピロームウイルス、アルコール摂取、喫煙等が指摘されている。移植において対応可能なことは放射線の減量あるいは中止であるが、非血縁移植で安定した生着を得るために放射線照射が有効であることは歴史的に証明されており、我々は口腔・食道がん発症防止のために、局所的な照射量の減量を試みた。具体的はVMATの採用により、口腔・食道の照射量を0.6Gyまで減量しつつ、安定した生着が得られることを証明し、今後の症例の蓄積と長期フォローアップの結果が期待される。

本邦におけるSAに関する全国調査の結果、SA症例は計29例登録され、うち69%と大多数はALAS2の異常を認めた。その他に同定された変異はSLC25A38遺伝子とミトコンドリアDNA欠損のみであり、HSPA9変異は含まれない。今回認めたHSPA9

変異が真にSA発症に寄与するかどうか、さらなる検証が必要になるが、本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうるかもしれない。

同様のALAS2遺伝子変異を導入した場合でも、白血病由来の培養細胞株であるK562細胞と、非腫瘍性培養細胞であるHUDEP2細胞ではその表現型は明らかに異なっており、K562細胞では観察できなかった環状鉄芽球が、HUDEP2細胞では観察が可能であった。この差が何に由来するのかについては不明なままであるが、腫瘍性培養細胞株では分化誘導をした状態でも増殖能はあまり低下せず、生理的な分化状態とは大きく異なるものと考えられた。それに比較してHUDEP2細胞では分化に伴い増殖能が極端に低下しており、赤芽球の生理的な分化に近いような印象であった。これらの点が表現型の違いに与える影響は大きいように思われる。今回はHUDEP2細胞を用いてXLSAの疾患モデル細胞を樹立することができたが、患者由来のiPS細胞を用いて疾患モデル細胞を樹立する試みもさまざまな疾患で進められている。しかしながら、そのような方法で疾患モデル細胞を樹立するには時間的および経済的な問題を解決する必要がある。その点を考慮すると非腫瘍性の培養細胞を用いた疾患モデル細胞の樹立はより現実的な選択肢の一つであると思われた。

また、少なくともXLSAにおいてはALAS2遺伝子の発現量の低下が、環状鉄芽球形成の直接的な原因となりうること、そして環状鉄芽球は分化の過程で出現することが明らかになった。さらに、今回の研究結果はALAS2遺伝子のコード領域のみならず、遺伝子発現調節領域における変異も疾患の原因となることを示している。従って、XLSAを疑う患者では、ALAS2遺伝子のエクソン領域のみならず、第一イントロンの赤芽球特異的エンハンサー領域についても塩基配列を確認する必要があると思われる。SAが疑われる患者家系の症例でも、エクソーム解析で候補となる原因遺伝子のコード領域には変異を認めず、さらに他の遺伝子のコード領域にも原因となりそうな変異が同定されない例が少なくない。そのような場合には、既に原因として知られる遺伝子の発現調節領域における遺伝子変異の有無を解析するというようなアプローチも必要と思われた。

SAに限らず、その他の遺伝性疾患においても、エクソーム解析により原因遺伝子が同定できない場合には、それぞれの疾患の原因候補遺伝子の特異的な発現調節領域(プロモーター、エンハンサー領域)を同定することにより、原因遺伝子が明らかにできる可能性があると思われる。

最後に、その他の原因遺伝子として報告されている遺伝子についても、同様の方法により環状鉄芽球が同定できれば、原因遺伝子であることが確実と考えられるので、今後さらに検討を重ねていきたいと考えている。しかしながら、完全な欠失変異ではなくミスセンス変異しか同定されていない原因遺伝子の場合には、完全な欠失が細胞レベルでの致死の表現型を呈する可能性を考慮する必要もあると考えられるため、単純な欠失のみでは疾患モデル細胞の樹立は困難になると思われる。そのような場合、ミスセンス変異を効率よく導入する方法の確立など、さらなる主義の検討も必要である。

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行ってきたが、新規症例は極めて少なく、既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、以前の遺伝子解析で判明したように従来の診断基準では診断困難な症例もあり、CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要で類縁疾患と合わせ諸外国とは違う本邦独自の病態把握を検討する必要がある。また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握する必要がある。

骨髄不全症を合併したDCでは、再生不良性貧血、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。骨髄不全症や特徴的な臨床所見を認める時に、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を行い、DC関連遺伝子を検索する。また、テロメア長短縮を認めないが、臨床的に否定することが困難な場合には遺伝子解析を行うことが望ま



しいと考えられた。

DCの診断においてスクリーニング検査としてテロメア長測定は重要である。他の研究で用いられたテロメアオリゴDNAはPCR効率が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAは必要以上にPCR効率が良いため、これらを用いたqPCR法によるテロメア長測定は誤差が大きかった。しかし、今回の検討でPCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを用いることで正確なqPCRの検量線ができることが明らかになった。今後の課題として、テロメア長の短縮した検体の測定、HPA1細胞を基準にすることでプレート間での測定誤差がなくなるのかの検証が必要である。

SDSの新規診断例は、年間2～3例程度で増加している。思春期・若年成人の骨髄異形成症候群の中に未診断のSDSが含まれ、予後不良であることが報告され、成人血液内科領域でも注目されている。最近、白血病発症早期にp53遺伝子異常が起こることが報告されており、その臨床的意義の解明が望まれる。

SRP54変異症例はSDSに類似した疾患群として報告された経緯から、好中球減少を中心とした血液異常、脾外分泌能低下、慢性下痢、発育不全、骨格異常の合併が報告されている。しかし、合併症については本症の表現型が種々であることから、一定ではない。本邦の3症例も血液異常以外の合併を認めていない。また、好中球減少もSCNに比して軽度であり、また感染症併発時には増加を認める場合がある。SDSでは血液所見の持続から骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 (myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML)に進展する頻度が高く、慎重な経過観察が重要であるが、現在までSRP54異常例での白血病化は報告されていない。今後の長期予後の観察が重要である。

感染症もSCNにみられる難治性感染症に比して軽度ではあるが、上下気道感染症の反復、皮膚化膿症、慢性歯肉炎は高頻度に認められている。特に、慢性歯肉炎は歯周病から永久歯の脱落に繋がるので口腔管理は重要である。口腔ケアが不十分な症例での歯牙の喪失は健康関連QOL低下の要因となる。好中球減少に伴った反復性細菌性感染症 (上下気道感染症、副鼻腔炎、皮膚化膿症、歯肉

炎等)においては急性期、慢性期ともに抗菌薬を中心とした管理が重要である。また、慢性歯肉炎、歯周病に対する口腔ケアは歯牙の脱落予防に重要である。重症感染症併発時にはG-CSF投与が考慮されるべきであり、我々の症例も適宜使用している。SDSではMDS/AML進展例が報告されているが、SRP54異常例では現在まで報告はない。先天性好中球減少症の一つであり、先天性骨髄不全症としてガイドライン下に管理される必要がある。

*PIEZO1*、*KCNN4*という二つの病因遺伝子が明らかになった2012-2013年以降、DHS<sub>t</sub>の確定診断に遺伝子解析が有用であることが示された。しかし、実臨床ではより迅速かつ簡便なスクリーニング法が必要であり、欧米ではOsmotic-gradient ektacytometry (OGE)を用いた検査が赤血球膜異常症のスクリーニングに用いられており、OGEをDHS<sub>t</sub>診断に用いることが試行されている。しかし、OGEは*PIEZO1*変異によるDHS<sub>t</sub>症例の検出は可能だが、*KCNN4*変異によるDHS<sub>t</sub>では対照との間に差異は認められず、別のスクリーニング方法の開発が必要と考えられる。

今回単一施設での検討であるが、日本における先天性溶血性貧血の病因としてDHS<sub>t</sub>がHSについて高頻度であることが明らかになり、病型診断結果を待たずに脾摘を受けた患者において重篤な静脈血栓症が起きていることが判明した。加えてDHS<sub>t</sub>症例では10代以降鉄過剰傾向が明らかになり、特に月経による生理的な鉄喪失が生じない男性では血清フェリチン値が20歳代から1000以上となり、高率にヘモクロマトーシスが発症していることが分かった。

日本では小児慢性特定疾病として、HS、口唇赤血球症 (DHS<sub>t</sub>を含む)、鎌状赤血球症、不安定ヘモグロビン症、サラセミア、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症、ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血およびその他の溶血性貧血が指定されているが、未だ先天性溶血性貧血の各病型は指定難病になっていない。DHS<sub>t</sub>以外の病型に関してもG6PDやPKなどの赤血球酵素異常症、重症HSやHEの重症型としてのHPPなどの赤血球膜異常症、不安定ヘモグロビン症などの症例は慢性溶血性貧血や急性溶血発作時に必要な赤血球輸血依存性のヘモクロマトーシスだけでなく溶血・無効造血に基づくヘモクロマトーシ

ス発症例が散見されていて、現状では赤血球輸血によるヘモクロマトーシスのみが適応が認められている経口鉄キレート剤が使用できない状況がある。

## 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。

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。難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。本年度の疫学調査により、DBAに対する移植前処置に関する貴重なデータが集積された。最適な移植前処置を検討するための重要なデータが集積しつつある。

日本人FA患者の遺伝子解析を行い、ほぼ全例の責任遺伝子を明らかにすることで、臨床病態の解明や効率的な診断方法の提案に結びつけることができ、ガイドライン作成上も極めて有用であった。また、将来的な固形がんのリスク低減を目指した造血細胞移植療法を確立した。

X染色体連鎖鉄芽球性貧血のモデル細胞を樹立したことにより、ALAS2遺伝子の変異が環状鉄芽球の形成に直接寄与することを明らかにした。他の候補遺伝子においても同様の手技を用いることにより、今後の遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子診断に際して、結果の妥当性を担保することが可能になると考えられる。

DKC診断のスクリーニング検査としてq-PCR法によるテロメア長測定法の開発を進めた。PCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを検量線に用いたテロメアqPCR法はこれまでの方法と比較してより正確にテロメア長の測定が可能となると考えられる。

本邦における初のSRP54遺伝子変異による先天性好中球減少症、2家系3症例を同定した。先天性骨髄不全症の一つとして、SRP54を含めたりボソーム蛋白欠損による好中球減少症の頻度ならびに病態解明が必要である。

今後、日本に於けるCHAの詳細な疫学調査を実施するとともに、各病型の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定が必要と考えられる。

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、診断ガイドラインの小改訂を行った。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 . 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**. 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
- 2) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647. [Epub ahead of print]
- 3) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanazaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer**. 2019 Oct 13. doi: 10.1002/gcc.22816. [Epub ahead of

print]

- 4) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer**. 2019:e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
- 5) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol**. 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.
- 6) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci**. 2019;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
- 7) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med**. 2019;8(11):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
- 8) Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. **Cancer Cell**. 2019;36(2):123-138.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007.
- 9) Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E. MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis. **J Cardiol Cases**. 2019;19(4):140-143. doi: 10.1016/j.jccase.2018.12.017.
- 10) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol**. 2019;73:25-37 2019;73:2.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
- 11) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma. **Tohoku J Exp Med**. 2019;249:19-28.
- 12) Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H. Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis. **J Infect Chemother**. 2020 Feb;26(2):292-295.
- 13) Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K,

- Harigae H, Fujii H. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review. **Mod Rheumatol.** 2019 Oct;30:1-2.
- 14) Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H. BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1? **Leuk Lymphoma.** 2020;61(5):1265-1267.
- 15) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H. Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series. **Int J Hematol.** 2020;111(5):667-672.
- 16) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab. **Leuk Lymphoma.** 2020 Jan;21:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1713322. [Epub ahead of print]
- 17) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. **Nat Commun.** 2020 Mar 9;11(1):1253.
- 18) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol.** 2020;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. PMID: 32108331.
- 19) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Hum Mutat.** 2020;41(1):122-128.
- 20) Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
- 21) Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. **Int J Hematol.** 2019;110:364-369. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438.
- 22) Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Life Sci Alliance.** 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print

- 2019 Apr. PMID: 30936185.
- 23) Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
  - 24) Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. **EBioMedicine.** 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001.
  - 25) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. **Brain Dev.** 2019;41(6):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.
  - 26) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2019 Feb 12;3(3):397-405.
  - 27) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Sep;54(9):1489-1498.2 doi: 10.1038/s41409-019-0461-0.
  - 28) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
  - 29) Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. **Leukemia Lymphoma** 2020. (in press)
  - 30) 真部淳 .小児における生殖細胞系列の遺伝子検査の問題点 . **臨床血液** 2020. (in press)
  - 31) 平林真介 , 真部淳 . 小児がんと家族性腫瘍 . **家族性腫瘍** 2019;19:28-31.
  - 32) Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S. MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. **J Med Genet.** 2019 Jun;56(6):388-395. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487.
  - 33) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte

- globulin in patients with severe aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2019 Oct;187(2):227-237. doi: 10.1111/bjh.16055.
- 34) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4.
- 35) Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant. **Clin Lab.** 2020;66(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190625.
- 36) Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica.** 2019;105:e190-e193.
- 37) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics** 2019;20:353-365.
- 38) Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. **Am J Hematol.** 2019;94:149-161.
- 39) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020;182:521-526.
- 40) 羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明. 遺伝性メトヘモグロビン血症I型の兄弟例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123: 861-865.
- 41) Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. **J Clin Pathol.** 2019 Dec 3. pii: jclinpath-2019-206204. [Epub ahead of print]
- 42) Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Branzani D. SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability. **EMBO Rep.** 2020 Feb 5;21(2):e48222.
- 43) Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K. Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden. **J Thorac Oncol.** 2019;14(11):2009-2018. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.017.
- 44) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network. A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY).

- Chest.** 2019;156(2):357-366. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.011.
- 45) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochem.** 2019 Jun 1;165(6):465-470.
- 46) 勝木陽子, 高田穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム. **遺伝子医学** 2019;30:69-75.
- 47) 森美奈子, 岡本祐介, 高田穰. 【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update】ファンconi 貧血の分子病態. **血液内科** 2019;79(2):140-146.
- 48) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 第 80 回日本血液学会学術集会 Symposium 5. **臨床血液** 2019;60(6):691-701.
- 49) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr.** 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 50) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol.** 2019;39(3):264-266.
- 51) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.
- 52) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 53) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol.** 2019;60(4):382-338.
- 54) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群 (第 3 版) - その他の内分泌疾患を含めて -】□. 低身長を伴う遺伝性 (先天性) 症候群 7. Fanconi 貧血. **別冊内分泌症候群** □ 2019:430-434.
- 55) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因. **臨床血液** 2019;60(6):702-707.
- 56) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67:e28188.
- 57) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2020;26(5):902-910. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.
- 58) Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T. Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities. **Pediatr Blood Cancer.** 2019;66:e27942.
- 59) 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;61:315-317.
- 60) Kubo K, Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Ikeda F, Ito T, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Ito E. Comprehensive genetic analyses of relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. **弘前医学** 2019;70:13-23.
- 61) 照井君典, 伊藤悦朗. ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍. **血液内科** 2019;79:290-296.
- 62) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS one.** 2020 (in press).
- 63) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020;32:259-272.
- 64) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematology Reports.** 2020 (in press)
- 65) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019;109:491-498.
- 66) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant.** 2019;54:1227-1236.
- 67) 小林正夫. 【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念. **小児科** 2019;60:1235-1239.
- 68) 小林正夫. 【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症. **血液内科** 2019;79:277-283.
- 69) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. **Int J Hematol.** 2020 Jan;111(1):137-148.
- 70) Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. **Int J Hematol.** 2019 Apr;109(4):382-389.
- 71) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol.** (in press)
- 72) 杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克. 先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例. **日呼吸誌** 2020;9:128-131.
2. 学会発表
- 1) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S,



- Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, M. Saito A, Adachi S, Tomizawa D: Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant *GATA1* are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オランダ).(ポスター)
- 2) Kudo K, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Terui K, Toki T, Ito E. BRAF<sup>V600E</sup>-positive precursors as molecular markers of bone marrow involvement in pediatric langerhans cell histiocytosis **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オランダ).(ポスター)
  - 3) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Toki T, Ito E. BRAF<sup>V600E</sup>-POSITIVE PRECURSORS AS MOLECULAR MARKERS OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. **The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Histiocyte Society** (2019年11月3-5日, 米国・メンフィス).(ポスター)
  - 4) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Saito K, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Proteomic analysis of mitochondrial membrane protein FAM210B in erythroid cells. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オランダ).(ポスター)
  - 5) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Nakamura Y, Harigae H. Molecular Characterization and Novel Therapeutic Strategy for X-linked Sideroblastic Anemia Associated with *ALAS2* Missense Variants. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オランダ).(ポスター)
  - 6) Fujiwara T, Suzuki C, Ochi T, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defects: How do defects in iron-sulfur cluster metabolism lead to ring sideroblast formation? **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オランダ).(ポスター発表)
  - 7) Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CONGENITAL SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 8<sup>th</sup> International Bioiron Society**(2019年5月5-10日, ドイツ・ハイデルベルグ).(ポスター)
  - 8) Fujiwara T, Saito K, Harigae H. (シンポジウム) Ring sideroblast and iron metabolism. **第81回日本血液学会学術集会** (2019年10月11-13日, 東京).
  - 9) 藤原亨, 張替秀郎. 先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子に関する疫学調査. **第37回日本染色体遺伝子検査学会**(2019年11月16日, 仙台).
  - 10) Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. **The 5<sup>th</sup> International Forum of Lysosomal Disorders**(2019年7月11-13日, 東京).
  - 11) 矢部普正, 小池隆志, 大坪慶輔, 今井枝理, 森本克, 望月博之, 加藤俊一, 矢部みはる. 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状. **第61回日本先天代謝異常学会総会** (2019年10月24-26日, 秋田).
  - 12) Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K,

- Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S. Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. **第61回日本小児血液・がん学会**(2019年11月14-16日, 広島) .
- 13) 水城和義, 平林真介, 長谷川大輔, 山本俊亮, 山本薫, 足洗美穂, 小野林太郎, 細谷要介, 鈴木美慧, 松本公宏, 川口裕之, 真部淳. Germline GATA2変位を伴う骨髓異形成症候群(MDS)の1例. 53変異と造血器腫瘍. **第11回日本血液学会関東甲信越地方会**(2019年7月27日, 日光) .
- 14) Narita A, Zhu X, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S on behalf of Aplastic Anemia Working Party of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Randomized Trial of Two Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia. **The 10th JSH International Symposium 2019**(2019年5月17-18日, 伊勢) . (口頭)
- 15) 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. エルトロンボパグ投与により輸血依存から離脱しえた先天性角化不全症の一例. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会**(2019年11月14-16日, 広島) . (口頭)
- 16) 川島希, 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニ貧血診断における次世代シーケンズ解析とFANCD2機能解析の統合の意義. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会**(2019年11月14-16日, 広島) . (口頭)
- 17) Muramatsu H, Hamada M, Okuno Y, Wakamatsu M, Taniguchi R, Narita K, Miwata S, Kitazawa H, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Narita, A Nishio N, Kojima S, Ogi T, Takahashi Y. 遺伝性造血不全症候群に対する全エクソーム解析. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会**(2019年11月14-16日, 広島) . (口頭)
- 18) 三輪田俊介, 成田敦, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. 先天性骨髓不全症におけるテロメア長測定の有用性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会**(2019年11月14-16日, 広島) . (口頭)
- 19) Narita A, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 再生不良性貧血における血漿中ウサギATG血中濃度と免疫抑制療法反応率の関連性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会**(2019年11月14-16日, 広島) . (口頭)
- 20) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解明. **日本人類遺伝学会第64回大会**(2019年11月6-9日, 長崎) .
- 21) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによるATP増強. **第52回日本痛風・核酸代謝学会総会**(2019年2月14-15日, 東京) . 痛風と尿酸・核酸 2019;43:82-83.
- 22) 菅野仁. 難病血液疾患の病態、診断、治療(輸血を含む)溶血性貧血. **第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会**(2019年5月23-25日, 熊本) . 日本輸血細胞治療学会誌 2019;65: 289.
- 23) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷諭美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の2例. **第122回日本小児科学会学術集会**(2019年4月19-21日, 金沢) . 日本小児科学会雑誌 2019;123:493.
- 24) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2歳以降に輸血依存性になった赤芽球癆の1例. **第122回日本小児科学会学術集会**(2019年4月19-21日, 金沢) . 日本小児科学会

雑誌 2019;123:492.

- 25) Nishimura A, Miyakawa Y, Murakoshi M, Shimbo A, Ishiguro R, Kajiwara M, Shibuya A, Ogura H, Kanno H, Koh K, Minosaki Y, Nishioka M, Shimohira M. A case of hereditary spherocytosis with *ANK1* mutation and *SLC4A1* variant with persistent severe anemia. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14-16日, 広島) . 日本小児血液・がん学会雑誌 2019;56:280.
- 26) Bianchi P, Glader B, Grace R, Kanno H, Layton DM, Beers EJ, Corrons JL, Hua L, Jones B. A global longitudinal observational study of patients with pyruvate kinase deficiency. **The 2019 American Society of Pediatric Hematology/Oncology Conference (ASPHO)** (2019年5月1-4日, 米国・ニューオーリンズ) .
- 27) Ogura H, Utsugisawa T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Yamamoto T, Kanno H. Differential diagnosis of congenital hemolytic anemia of neonates and infants in Japan. **The 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13-16日, オランダ・アムステルダム) .
- 28) Utsugisawa T, Uchiyama T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Ogura H, Toki T, Yamamoto T, Ohara A, Ohga S, Ito E, Kanno H. Meta-analysis using data of red blood cell enzyme assay and proteome in patients with Diamond-Blackfan anemia. **The 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13-16日, オランダ・アムステルダム) .
- 29) 菅野仁 . (依頼講演) 先天性溶血性貧血～新生児期における鑑別診断の重要性 . **第125回東京新生児研究会** (2019年9月, 東京) .
- 30) Hagiwara S, Wang Y, Kobayashi H, Kato Y, Tanaka N, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka J. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation: A Phase I/II clinical trial in progress. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド) .
- 31) Okamoto Y, Yasuko T, L.Mochizuki A, Abe M, Takata M. (ワークショップ「DNA複製ストレスによるゲノムの不都合な進化と細胞運命の選択」) Disruption of S+DN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in Fanconi anemia cells. **第42回日本分子生物学会** (2019年12月3-6日, 福岡) .
- 32) Takata M. (招待講演) SLFN11 sensitizes cells to DNA damage via degradation of the stalled replication forks. **3<sup>rd</sup> International Symposium of Radiation therapeutics and Biology** (2019年11月29-30日, 中国) .
- 33) 高田穰 . (シンポジウム 5 ゲノム変異の分子メカニズム) 変異原除去不全による新規ゲノム不安定性疾患の同定と解析 . **6<sup>th</sup> Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (ACEM/JEMS 2019)** (2019年11月18-20日, 東京) .
- 34) Katsuki Y, Abe M, Takata M. (Workshop “New insights into mechanisms of DNA double strand break repair for comprehensive understanding in radiato biology.”) Elucidation of the ubiquitination pathway mediating recruitment of SLX4 during ICL repair. **日本放射線影響学会第62回大会** (2019年11月14-16日, 京都) .
- 35) Nishi R, Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (一般口演セッション “DNA damage and repair”) Regulatory mechanisms resolving DNA double strand break induced R-loop. DNA二重鎖切断によって誘発されるR-loop解消メカニズムの解析 . **日本放射線影響学会第62回大会** (2019年11月14-16日, 京都) .
- 36) 高田穰 . (シンポジウム “Strategies for identification and prevention of cancer high risk group-borderless approach encompassing monogenic and multifactorial diseases”) がんのハイリスク群の捕捉と予防戦略 単一遺伝子疾患から多因子疾患までを包含するボーダー

- レスなアプローチ．第78回日本癌学会学術総会（2019年9月26-28日，京都）．
- 37) Nishi R, Matsui M, Kimura Y, Abe M, Sakasai R, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (シンポジウム) Homologous recombination repair regulated by nuclear speckles. **第78回日本癌学会学術総会**(2019年9月26-28日，京都)．
- 38) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **名古屋大学 大学院基盤医学特論 Cancer Science Course** (2019年5月21日，名古屋)．
- 39) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **京都大学大学院医学研究科腫瘍学コース** (2019年6月20日，京都)．
- 40) Takata M. Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **The 2<sup>nd</sup> NO-Age Symposium on “Genomic instability in human brain** (2019年6月12日，ノルウェー・オスロ)．
- 41) 高田穰．ゲノム不安定性疾患であるファンconi貧血と関連病態の原因遺伝子探索．第21回生命科学研究所シンポジウム(2019年7月4日，京都)．
- 42) 牟安峰，平明日香，岡本祐介，森美奈子，高田穰．ホルムアルデヒド代謝酵素 ADH5 と ALDH2 ドミネガ変異によるファンconi貧血類似のゲノム不安定症候群発症．**第42回日本分子生物学会**(2019年12月3-6日，福岡)(ポスターセッション)
- 43) Ishimura M, Eguchi K, Shiraiishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Epstein-Barr virus related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. **The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)** (2019年9月7-11日，インドネシア・マナド)．
- 44) Eguchi K. Systemic EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology** (2019年10月11-13日，東京)．
- 45) 江口克秀，石村匡崇，白石暁，矢田裕太郎，幸伏寛和，園田素史，江口啓意，古賀大介，山田愛，木下真理子，西眞範，野村優子，盛武浩，大賀正一．Limited observation of eltrombopag therapy for aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. **第26回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会**(2019年6月1日，名古屋)．
- 46) 園田素史，石村匡崇，江口克秀，市山正子，藤吉順子，井上普介，落合正行，金城唯宗，高畑靖，大賀正一．新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 $\alpha 0$ -サラセミア症例に対する造血細胞移植．**第29回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会**(2019年6月7-8日，名古屋)．
- 47) 江口克秀，石村匡崇，白石暁，幸伏寛和，長谷川一太，矢田裕太郎，園田素史，古賀友紀，大賀正一．非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植～九州大学小児科での10年間の検討～．**第61回日本小児血液・がん学会**(2019年11月14-16日，広島)．
- 48) 大賀正一．造血・免疫不全症に対する細胞療法．**第47回千葉基礎臨床免疫セミナー**(2019年11月29日，千葉)．
- 49) Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K., Ueda T, Yokosuka T, Toki T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T., Ito E., Watanabe K. Predictive factors of the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome: the JCCG study JPLSG TAM-10. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日，米国・オーランド)．(ポスター)
- 50) 久保田美子，金子桐子，鈴木亘，Kamata Costantine Chasama，古山和道．ミトコンドリア内へム依存的ALAS1分解の調節機構．**第92回日本生化学大会**(2019年9月18-20日，横浜)．
- 51) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H,

- Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. A mouse model of human disease caused by gain-of-function STAT1 mutation. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-20, ベルギー・ブリュッセル) .
- 52) Sakata S, Okada S, Matsubayashi T, Tamaura M, Tsumura M, Okano T, Imai K, Bustamante J, Morio T, Casanova JL, Kobayashi M. The first intronic mutations which caused autosomal recessive complete STAT1 deficiency. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-21日, ベルギー・ブリュッセル) .
- 53) Mizoguchi Y, Hesse S, Linder M, Zietara N, Lyszkiewicz M, Liu Y, Tatematsu M, Grabowski P, Ahomaa K, Jeske Y, Hollizeck S, Rusha E, K Saito M, Kobayashi M, Alizadeh Z, Pourpak Z, Iurian S, Rezaei N, Unal E, Drukker M, Walzog B, Hauck F, Rappsilber J, Christoph Klein. Defects in Signal Recognition Particle (SRP) Components Reveal an Essential and Non-Redundant Role for Granule Biogenesis and Differentiation of Neutrophil Granulocytes. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日, 米国・オーランド) .
- 54) Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, Mizoguchi Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Pharmacokinetics of Extended Half-Life Factor VIII Products By myPKFiTR Is Useful for Personalized Treatment in Children with Severe Hemophilia A. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日, 米国・オーランド) .
- 55) Matsumura R, Nishimura S, Mizoguchi Y, Miki M, Taniguchi M, Shimomura M, Karakawa S, Mochizuki S, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Bone Marrow Transplantation Using an Immunomyelosuppressive Conditioning in Patients with Severe Congenital Neutropenia: The Results of a Single-Institute. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド) .
- 56) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群：多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ, Shwachman-Diamond症候群における骨髄不全と白血病発症. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19-21日, 金沢) .
- 57) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群に合併するMDS/AML. **第24回小児MDS治療研究会** (2019年6月2日, 名古屋) .
- 58) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo KZ, Kanegane H, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Toki T, Ito E. 小児ランゲルハンス細胞組織球症における骨髄血中BRAF変異陽性細胞の意義についての検討. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14-16日, 広島) .

#### G . 健康危険情報

該当なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし