

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）

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

平成 3 0 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

平成 3 1 (2 0 1 9) 年 3 月

目 次

・ 総括研究報告	1
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	
伊藤 悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）	
II. 分担研究報告	
1. DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	21
伊藤 悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）	
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）	
2. 遺伝性鉄芽球性貧血	25
張替 秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）	
3. ファンコニ貧血の臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	28
矢部 普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科 教授）	
4. CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成	32
真部 淳（聖路加国際大学聖路加国際病院小児科 医長）	
5. 中央診断，DKCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	34
高橋 義行（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）	
6. DBAのバイオマーカーの解析	37
菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）	
大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）	
槍澤 大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 助教）	
石村 匡崇（九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教）	
7. ファンコニ貧血の遺伝子解析	42
高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター 教授）	
8. DBAに対する造血細胞移植の適応と方法に関する検討	46
大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）	
菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）	
石村 匡崇（九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教）	
白石 暁（九州大学病院小児科 助教）	
江口 克秀（九州大学病院小児科 特任助教）	
園田 素史（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程）	

9 . 疾患登録による先天性造血不全の疫学 先天性小児期造血障害疾患登録による赤芽球癆など先天性遺伝性貧血 の疫学データベース構築	48
小原 明 (東邦大学医学部小児科 教授)	
10 . DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	50
照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 准教授)	
11 . 遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断のための補助的ツールの開発	53
古山 和道 (岩手医科大学学生化学講座分子医化学分野 教授)	
12 . CDAのデータ管理、診断基準の確立	55
多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)	
13 . 先天性好中球減少症：周期性好中球減少症 診断ガイドライン	57
小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 教授)	
14 . Shwachman-Diamond症候群の診療ガイドライン作成に関する研究	61
金兼 弘和 (東京医科歯科大学大学院小児地域成育医療学講座 寄付講座教授)	
渡邊健一郎 (静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長)	
15 . DKCの遺伝子診断	63
山口 博樹 (日本医科大学血液内科 准教授)	

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	66
--------------------------------	----

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））
総括研究報告書

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

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、先天性赤芽球癆（DBA）、Fanconi貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、congenital dyserythropoietic anemia（CDA）、Shwachman Diamond syndrome（SDS）、先天性角化不全症（DKC）、先天性好中球減少症（SCN）、先天性血小板減少症（CTP）の8疾患がある。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。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、精度の高い疾患データベースの構築を推進した。

DBAは、24例が新規登録され、9例（37.5%）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。我々は今までにDBA患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）、還元型グルタチオン（GSH）の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今回、新たに遺伝子変異が確定したDBA 14症例でADA活性とGSH濃度の測定を行い、その有用性を再確認した。また、DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、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。SAは、3例の新規症例が登録され、うち2例において原因遺伝子である*ALAS2*の変異が同定された。さらに、ゲノム編集技術を用いて遺伝子変異を培養細胞に導入することにより、疾患特有の表現型を*in vitro*で確認しうることを明らかにした。FAは、新規症例の遺伝子解析を進め、日本人FA117例のうち、113例（97%）の責任遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定することができた。これらを臨床病態と比較検討することにより、我が国のファンconi貧血の責任遺伝子や変異バリエーションの特徴を明らかにし、さらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型による病態修飾を解明した。SDSは、計47例の患者が同定され、年間発症数は2.7例であった。男女比は2.2：1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。膵外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。6%の患者では白血病に進展した。既知の責任遺伝子に変異を認めないDKC症例に関して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った結果、*TEPI*遺伝子変異と*ACD*遺伝子変異が新規の責任遺伝子変異の候補として発見された。*ACD*遺伝子変異は*TINF2*との結合領域に認められたため *ACD*と*TINF2*の結合阻害によって Shelterin複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD*遺伝子変異は*ACD*と*TINF2*の結合阻害を起こさず、Shelterin複合体が不安定化することはなかった。発見された*ACD*遺伝子変異はDKCの責任遺伝子変異ではないと考えられた。

平成30年度は、本研究班で得られたデータをもとに、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：聖路加国際大学聖路加国際病院医長
小島勢二：名古屋大学大学院医学系研究科名誉教授
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
小原 明：東邦大学医学部教授
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：広島大学大学院医歯薬保健学研究院教授
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】

國島伸治：岐阜医療科学大学教授
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
矢部みはる：東海大学医学部非常勤医師
長谷川大輔：聖路加国際大学聖路加国際病院副医長
槍澤大樹：東京女子医科大学助教
小倉浩美：東京女子医科大学非常勤講師
石村匡崇：九州大学病院助教
白石 暁：九州大学病院助教
江田克秀：九州大学病院特任助教
園田素史：九州大学大学院医学研究院博士課程

A . 研究目的

主要な先天性骨髄不全症には、先天性赤芽球癆 (DBA)、Fanconi貧血 (FA)、遺伝性鉄芽球性貧血 (SA)、congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、Shwachman Diamond syndrome (SDS)、先天性角化不全症 (DKC)、先天性好中球減少症 (SCN)、先天性血小板減少症 (CTP) の8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8疾患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た厚労省難治性疾患政策研究班「先天性骨髄不全班」(伊藤班)が発足し、研究を推進してきた。本研究申

請では、先天性骨髄不全班の先行研究を発展させ、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の確立を目指す。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。共通の基盤で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い、遺伝子診断の結果や治療経過も含む、精度の高い疾患データベースを作成する。

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造血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 (小島・真部)、DKC (小島、山口)、SDS (渡邊)、SCN (小林)、CTP (國島))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。平成28年度は、遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄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。平成29年度は、我が国における正確な患者数の把握と治療法と予後に関する疫学研究を推進し、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの確立を目指す。また、重症度分類の改訂を行う。平成30年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全の実態把握を行い、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。

平成30年度

1) 疫学調査

本年度は、先天性造血不全の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(小原、大賀、張替、矢部、多賀、真部、小島、渡邊、小林、國島)。

2) 中央診断

先天性造血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。

3) 先天性骨髄不全症の鑑別診断:先天性溶血性貧血の解析

1972年から2017年の46年間で赤血球酵素活性測定により診断したPK異常症を集計し、臨床像を解析した。遺伝子検査を実施した症例および家系内保因者について赤血球PK活性と遺伝子型(ホモ接合および複合ヘテロ接合、ヘテロ接合)を比較検討した(菅野、大賀)。

4) 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・NGSシーケンス法で、各疾患の解析拠点において行う。FA症例については、高レベルのモザイク症例も多く、特にリンパ球にリバージョン・モザイクを起こし、遺伝子変異が末梢血では同定不可能な症例もあるため、変異が同定されない場合は骨髄細胞や皮膚・骨髄線維芽細胞を用いて解析も行う(矢部・高田)。また、通常の直接シーケンス法では、既知の原因遺伝子の欠失を検出できないため、DBA研究班が開発したGenomic Copy Number Assay法とSNPアレイあるいはMultiplex Ligation-dependent Probe Amplification(MLPA)を用いて片アレル欠失の有無を解析する(各研究拠点)。

5) 疾患登録データベースの構築

得られた症例の臨床情報や遺伝子解析の結果も含めたデータを登録し、詳細な疾患データベースを構築する。海外との共同研究を視野に入れ、中国、韓国、インドの血液専門医とアジアにおける先天性骨髄不全のWEB登録システムの構築を計画してい

る。(小島、張替、矢部、真部、小原、小林、國島、大賀、伊藤)。

6) 診療ガイドラインの確立

収集された情報を基に、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、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、國島、小島)。

(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

2006年から2017年診断登録症例数を表に示す(表1)。

- a. 疾患登録症例:2017年診断症例は日本小児血液・がん学会会員236施設の63%に相当する145施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血580例を除くIdiopathic AAからCong. Thrombocytopeniaまでの14の造血障害疾患患者数は12年間で総計1,192例である。造血障害の診断は日本小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。

- b. 特発性再生不良性貧血が最多病型である。年間40ないし50症例が新規に診断されており、臨床上鑑別が必要になる Refractory Cytopenia in Childhood, RCC を合わせると60例ないし70例となる。
- c. Diamond Blackfan 貧血：DBA 症例は12年間で97例、これとは別に特発性赤芽球癆63例が登録された。2疾患の確定診断については精査する必要がある。Fanconi 貧血は12年間で47例、小児期に診断されていない未診断例が残存し成人年齢で白血病など発症する症例の把握にまでは至っていない。
- d. 12年間で10例未満の稀少疾患は、Cong. Dys-erythropoietic anemia 3例、先天性鉄芽球性貧血8例、Dyskeratosis congenita 8例であった。

2) 中央診断

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、あるいは先天性骨髄不全症が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。以後はその番号でやりとりを行った(匿名化)。中央診断およびそれに伴う検査については患者保護者の同意を取得した後に行った。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を2施設(名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科)で、骨髄病理標本を1施設(名古屋第一赤十字病院病理部)で行った。

我々は今までにDBA患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)、還元型グルタチオン(GSH)の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今年度は、新たに遺伝子変異が確定したDBA 14症例でADA活性とGSH濃度の測定を行い、その有用性を再確認した。

3) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例24名の遺伝子診断を行い、9例(*RPS19* 4例、*RPL11* 2例、*RPL5* 3例)で既知の原因遺伝子を同定した。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、原因とな

るRP遺伝子変異を見出した症例数は、128例(57.9%)となった。

既知の原因遺伝子が同定できなかった19症例のDNAをその両親の検体(22検体)と共にオミックス解析拠点(宮野班)に送付し、エクソームシーケンスを施行し、解析を進めた。

DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、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。ゼブラフィッシュやヒトiPS細胞のモデルを用いて、機能解析を行い、*P53*の活性化変異が貧血の原因であることを証明した(AJHG 2018)。

b. FA

現在までに104家系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た。その結果、*FANCA*が58%、*FANCG*が25%とこの両方で全体の80%を占め、3番目は*FANCB*であった。*FANCA*の68例からは130の変異アリルが検出され、c.2546delC等の高頻度バリエーションはあるものの、多彩であった。*FANCG*では29例で57の変異アリルが検出されたが、その86%を2つの高頻度変異バリエーションが占めた。以上は、日本人FA患者の遺伝子診断を効率的に勧めるために有用な情報である。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る。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。

c. SA

研究期間内に3例の新規症例が登録された。

一例目の新規症例は3歳男児、小球性貧血(Hb 7.0g/dL、MCV 58.8 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た遺伝子解析の結果精査の結果、*ALAS2* 遺伝子のHemizygous 変異(p.R170H)が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており(Ohba et al. Ann Hematol. 2013)これが原因遺

伝子であると考えた。現在、ビタミン B6 補充の有効性を確認中である。

二例目は1歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち *ALAS2* 及び *SLC25A38* の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含め全エクソン解析を行い、原因遺伝子の同定を進めている。

三例目は49歳の女性、家族歴なし。大球性貧血 (Hb 6.3 g/dL、MCV 112.3 fL) と骨髄環状鉄芽球を認める。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Heterozygous 変異 (p.L515F) を認めた。

d. CDA

CDAと診断され同意を得た症例について遺伝子診断を行った。22例中6例に遺伝子変異を確認し、5例では型の責任遺伝子 *CDAN1* の変異 (2例が (P1129L)、1例が (P185fs)、ex12 (N598S)、1例が P293R、1例が R725W、P672L) を認めた。1例では variant 型の責任遺伝子 *KLF1* の変異 (E325K) を認めた。型と診断された症例では骨髄において型に特徴的とされる核間架橋が確認された。既知の責任遺伝子変異が認められなかった症例について、次世代シーケンスによるターゲットシーケンスを行った。

エクソーム・シーケンスによる新規責任遺伝子の探索では、12例中4例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。2例が *SPTA1* の変異 (R28H)、(Y2280C)、(W2172X) であり、1例が *G6PD* の変異 (V424L) であり、1例が *ANK1* の変異 (R935X) であった。

e. DKC

既知の責任遺伝子に変異を認めない DKC 症例に関して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った結果、*TEPI* 遺伝子変異と *ACD* 遺伝子変異が新規の責任遺伝子変異の候補として発見された。*ACD* 遺伝子変異は *TINF2* との結合領域に認められたため *ACD* と *TINF2* の結合阻害によって Shelterin 複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD* 遺伝子変異

は *ACD* と *TINF2* の結合阻害を起こさず、Shelterin 複合体が不安定化することはなかった。発見された *ACD* 遺伝子変異は *DKC* の責任遺伝子変異ではないと考えられた。

f. SDS

計47例の患者が同定され、発症数は2.7例/年であった。男女比は2.2:1であった。最も多い変異は 183-184TA>CT/258+2T>C 変異が73%を占め、次に 258+2T>C/258+2T>C 変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。水外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は、貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。3例(6%)の患者では白血病に進展した。うち2例は18歳以上で白血病を発症していた。

D. 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また、同学会形態中央診断事業は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして高い精度で新規症例が診断されている。12年間の診断症例数は1,186例であった。最多疾患の特発性再生不良性貧血は年間40-50症例であり、新規治療法や診断方法開発を目指した臨床試験が実施できる症例数規模である。一方、12年間で10例未満の稀少疾患では、各症例の詳細な臨床情報と遺伝情報の検討を重ねて、新規診断アルゴリズムの開発、病態解明の研究が企画されるべきであろう。

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。

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」により、“*TP53* の遺伝子産物 p53 の活性化が DBA などの骨髄不全症を引き起こす” という従来の仮説を直接的に証明した。先天性骨髄不全症の新規治療法やがんの予防法の開発に結びつく可能性がある。

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、FA の 117 例中 113 例 (97%) で原因遺伝子を同定できたことは、我が国の FA 患者の疫学、病態解明の点で、特筆に値する。欧米の Rockefeller University Fanconi Anemia Mutation Database では *FANCA* 57%、*FANCC* 15%、*FANCG* 11% と *FANCC* の頻度の差が浮き彫りになり、その他にも VACTERL-H の頻度の差、アルデヒド代謝酵素遺伝子型の違いによる臨床病態の違いなども明らかとなり、貴重なデータと考えられた。

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計 29 例登録され、うち 69% と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。*ALAS2* 変異に伴う遺伝性鉄芽球性症例は、男児発症、小球性貧血、鉄過剰症を特徴とするが、調査研究の結果、女性の大球性鉄芽球性貧血の一部では *ALAS2* の Heterozygous 変異が病因となりうることを示唆された (Fujiwara et al. Ann Hematol. 2017)。骨髄異形成症候群に伴う鉄芽球性貧血でも大球性鉄芽球性貧血を呈するため、女性において大球性鉄芽球性貧血を認め、さらに造血細胞の異形成に乏しい場合は本症を念頭に置くことも重要である。本研究結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。

次世代シーケンスによる解析で、臨床的に CDA と診断された症例から、溶血性貧血の原因遺伝子の変異を複数例に認めた。また、DKC と診断された症例に SDS であることが判明した症例が認められた。この事実は、他の遺伝性血液疾患と CDA・DKC の鑑別診断は困難であることを示唆し、これらの疾患における遺伝子診断の重要性が再確認された。

責任遺伝子が同定されていない DKC 症例に対して次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンスによって *ACD* 遺伝子変異 p.F461L が発見さ

れた。*ACD* 遺伝子変異は *TINF2* との結合領域に認められたため *ACD* と *TINF2* の結合阻害によって Shelterin 複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD* 遺伝子変異は *ACD* と *TINF2* の結合阻害を起こさず、Shelterin 複合体が不安定化することはなかった。

発見された *ACD* 遺伝子変異は DKC の責任遺伝子変異ではないと考えられた。しかし、*ACD* の機能は Shelterin 複合体だけではない。今回発見された遺伝子変異によって Shelterin 複合体が不安定化とは別の機序でテロメア長を短縮化させて DKC の病態に関与をしている可能性は否定できなかった。

現在、*ACD* 遺伝子変異と同様に発見されたテロメラーゼ複合体を形成する *TEP1* 遺伝子変異の機能解析を行っている。

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。

我が国最多の日本人 FA 患者の遺伝子解析を行い、ほとんど全ての症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。

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、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。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 . 健康危険情報

該当なし

G . 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. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
- 2) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation. **Mol Cell Biol**. 2019 (in press).
 - 3) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. 日本人ファンconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見. **臨床血液** (in press)
 - 4) 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** 2019. (in press)
 - 5) 西村聡, 平林真介, 山本俊亮, 相賀咲央莉, 西谷美佐, 細谷要介, 森慎一郎, 長谷川大輔, 真部淳. Diamond-Blackfan貧血に対する強度減弱前処置を用いた骨髄移植. **小児血液・がん学会雑誌** 2019. (in press)
 - 6) 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳. TP53変異と造血器腫瘍. **臨床血液** 2019. (in press)
 - 7) 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 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
 - 8) 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 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
 - 9) 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 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
 - 10) 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]

- 11) Kanegane H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases. **Immunol Med**. 2019 Jan;11:1-8. doi: 10.1080/25785826.2018.1556025. [Epub ahead of print]
- 12) Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, Onodera K, Furukawa E, Sano S, Saito K, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Harigae H. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. **Ann Hematol**. 2019 (in press).
- 13) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochemistry Tokyo**. 2019. (in press)
- 14) 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, Nobukazu F, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan". **Chest** 2019. (in press)
- 15) Okamoto Y, Abe M, Itaya A, Tomida J, Ishiai M, Takaori-Kondo A, Taoka M, Isobe T, and Takata M. FANCD2 protects genome stability by recruiting RNA processing enzymes to resolve R-loops during mild replication stress. **FEBS J**. 2019. (in press)
- 16) Tachiwada T, Oda K, Tahara M, Sennari K, Nemoto K, Noguchi S, Kawanami T, Kido T, Yamaguchi H, Yatera K. Fatal Acute Exacerbation of Familial Interstitial Pneumonia Complicated with Dyskeratosis Congenita after Influenza Virus B Infection. **Inter Med**. 2019. (in press)
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult

- Patients with Severe Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019;25:e55-e59.
- 22) Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. **Free Radic Biol Med.** 2019;133:179-185.
- 23) 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. Epub 2019 Feb 13.
- 24) 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026039.
- 25) Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Del Mar Mañu-Pereira M, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing The Diagnostic Gaps in Pyruvate Kinase (PK) Deficiency: Consensus Recommendations on the Diagnosis of PK Deficiency. **Am J Hematol.** 2019;94:149-161. doi: 10.1002/ajh.25325. PMID:30358897.
- 26) 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(5):353-365. doi: 10.2217/pgs-2018-0100. PMID: 30734632.
- 27) 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.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001. PMID: 30876823.
- 28) 小倉浩美, 菅野仁.【特集 新生児黄疸を再び考える】各論 先天性溶血性疾患. **周産期医学** 2019;49(2):211-216.
- 29) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, Kurahashi H, Kojima S, Takahashi Y, Kato T. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. **Int J Cardiol.** 2019 Jan 1;274:290-295. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.032.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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):228-231. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4.
- 35) 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.
- 36) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage choice to cause anemia. **Nat Immunol.** 2018;19:1059-1070.
- 37) Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H. Five-aminolevulinic acid: New Approach for Congenital Sideroblastic Anemia. **Pediatr Int.** 2018;60:496-497.
- 38) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Sendo N, Sendo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguti T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. Successful treatment with vitamin B6 for X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation. **Rinsho Ketsueki** 2018;59:401-406.
- 39) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. **Haematologica** 2018;103:e188-e191.
- 40) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **Tohoku J Exp Med.** 2018;244:41-52.
- 41) 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.** 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
- 42) Yabe H, Serafini M, Boelens JJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidoses: The Effects and Limitations. **Mucopolysaccharidoses update** 2018:513-534. Nova Science. New York.
- 43) Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
- 44) Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
- 45) Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? **Br J Haematol.** 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
- 46) 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.** 2018 Sep;108(3):306-311. doi: 10.1007/s12185-018-2482-7. PMID: 29936674.
- 47) 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.** 2018 Dec 20. pii: jmedgenet-2018-105487. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487. [Epub ahead of print]
- 48) Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. **J Lipid Res.** 2018

- Dec;59(12):2413-2420. doi: 10.1194/jlr.P087536.
- 49) Kamatani N, Furihata K, Taniguchi A, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Kanno H. In vitro enhancement of ATP in human erythrocytes from a healthy subject and two patients with thalassemia and hemoglobinopathy. **Gout and Nucleic Acid Metabolism** 2018;42(1):59-64. doi: 10.6032/gnam.42.59.
- 50) 井島廣子, 古賀正史, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭. HbA1Cが偽低値を示したエノラーゼ、異常症合併2型糖尿病の1例. **Diabetes Journal** 2018;46(1):30-34.
- 51) van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. **Haematologica** 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857. PMID: 29242305.
- 52) 槍澤大樹, 小林良輔, 磯合綾子, 小野寺博和, 松野義弘, 加藤道夫, 菅野仁. 自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性. **日本輸血細胞治療学会誌** 2018;64(5):631-640. doi: 10.3925/jjtc.64.631.
- 53) 小倉浩美, 菅野仁. 赤血球酵素とその異常. 特集 赤血球造血のメカニズムとその異常 最近の進歩. **血液フロンティア** 2018;28(9):1333-1341.
- 54) 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 and Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol.** 2018;98(2):271-280.
- 55) Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D. Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2018 Aug 14;115(33):8412-8417. doi: 10.1073/pnas.1803110115. Epub 2018 Jul 30.
- 56) Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS. Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2. **Mol Cell.** 2018;71(1):25-41.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.05.018. PMID: 29937342.
- 57) Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.** 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058. PMID: 29394375.
- 58) 高田穰. ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3の同定とその機能解. **医学のあゆみ** 2018;266(6/7):545-546.
- 59) 稲野将二郎, 高田穰. ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3/FANCD3の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構. **生化学** 2018;90(3):371-380.
- 60) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic

- lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2018;65(7):e27017.
- 61) 大賀正一, 石村匡崇, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2018;27(2):41-47.
- 62) Minakawa S, Matsuzaki Y, Terui K, Kayaba H, Sawamura D. Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette-Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency. **J Dermatol**. 2018;45: e293-5. doi: 10.1111/1346-8138.14468.
- 63) 照井君典. 貧血. 小児疾患の診断治療基準. **小児内科増刊号** 2018;50:70-1.
- 64) Kaneko K, Kubota Y, Nomura K, Hayashimoto H, Chida T, Yoshino N, Wayama M, Ogasawara K, Nakamura Y, Tooyama I, and Furuyama K. Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing. **Exp Hematol**. 2018;65:57-68.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2018.06.002. PMID: 29908199.
- 65) 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;107:286-595.
- 66) Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Shiraishi Y, Ohki K, Okubo J, Park MJ, Sotomatsu M, Arakawa H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Adachi S, Taga T, Horibe K, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. RUNX1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia are associated with distinct genetic features and an inferior prognosis. **Blood** 2018;131:2266-2270.
- 67) Imamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, Adachi S, Manabe A, Ishida Y; Leukemia/Lymphoma Committee; Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan. **Int J Hematol**. 2018;108:91-97.
- 68) Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S. Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12). **Jpn J Clin Oncol**. 2018;48:587-593.
- 69) Matsuo H, Yoshida K, Fukumura K, Nakatani K, Noguchi Y, Takasaki S, Noura M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Okada A, Nannya Y, Takeda J, Ueno H, Shiba N, Yamato G, Handa H, Ono Y, Hiramoto N, Ishikawa T, Usuki K, Ishiyama K, Miyawaki S, Itonaga H, Miyazaki Y, Kawamura M, Yamaguchi H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Kamikubo Y, Ogawa S, Adachi S. Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia. **Blood Adv**. 2018;2:2879-2989.
- 70) Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3Kδ Syndrome. **Frontier in Immunology** 2018;9:568.

- 71) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. **Cell** 2018;172:952-965.
- 72) Yabushita T, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Karakawa S, Kobayashi M, Ishikawa T. Adult-onset primary cyclic autoimmune neutropenia: a case report. **Transfusion** 2018;58:884-890.
- 73) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovidia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;141:704-717.
- 74) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;142:1932-1946.
- 75) Mallick R, Jolles S, Kanegane H, Agbor-Tarh D, Rojavin M. Treatment Satisfaction with Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency: a Pooled Analysis of Six Hizentra® Studies. **J Clin Immunol.** 2018 Nov;38(8):886-897.
- 76) Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated

- with primary immunodeficiency disease. *Int J Hematol.* 2018 May;107(5):610-614.
- 77) Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T. Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2018 Apr; 38(3):300-306.
2. 学会発表
- 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) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Terui K, Sato A, Ito E, and Takita J. Comprehensive Genomic Analysis Identified Acute Lymphoblastic Leukemia in Down Syndrome Was Highly Heterogeneous with the High Prevalence of Ph-like Signature. **American Society of Hematology 60th Annual Meeting** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 3) Labuhn M, Perkins K, Papaemmanuil E, Matzk S, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino J, Weiss MJ, Ito E, Ogawa S, Yaspo ML, Campbell PJ, Heckl D, Klusmann JH, Vyas P. 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).
- 4) 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).
- 5) 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14-16日, 京都).
- 6) 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).
- 7) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Tanaka T, Harigae H. Effect of ALA on in a model of X-linked sideroblastic anemia. **The 6th International ALA and Porphyrin Symposium** (2018年10月27日, 静岡).
- 8) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. The effect of TET2 disruption in human erythroid cells. **The 9th Japanese Society of Hematology International Symposium** (2018年7月27-28日, 京都).
- 9) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of in vitro model of X-linked sideroblastic anemia. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 10) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to

- identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **第 80 回日本血液学会**(2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 11) Onishi Y, Fujiwara M, Sano S, Nakagawa R, Kawajiri A, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Fujiwara T, Harigae H. Cyclosporine A treatment for T-cell large granular lymphocytic leukemia: a single-center experience. **第 80 回日本血液学会**(2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
 - 12) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts. **The 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 13) Yabe H, Imai E, Sugimoto A, Otsubo K, Morimoto T, Mochizuki H, Koike T, Kato S and Yabe M. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (2018 年 3 月 18-21 日, ポルトガル・リスボン).
 - 14) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, Tsukada N, Iino M, Shinagawa A, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S, Yabe H. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation**(2018 年 3 月 18-21 日, ポルトガル・リスボン).
 - 15) 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, 渡邊健一郎, 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. **第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会**(2018 年 11 月 14-16 日, 京都).
 - 16) 川島希, 伊藤雅文, 濱麻人, 奥野友介, 村松秀城, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 村上典寛, 小島大英, 市川大輔, 鈴木喬悟, 北澤宏展, 西川英里, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニ貧血患者における骨髄の組織病理像と p53 発現. **第 80 回日本血液学会**(2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
 - 17) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, 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, Takahashi Y. シーケンスによる先天性骨髄不全症の診断. **第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会**(2018 年 11 月 14-16 日, 京都).
 - 18) Muramatsu H, Kojima D, Okuno Y, Kataoka S, Nakajima Y, Ito T, Tsuge I, Sakai Y, Kato T, Kojima S, and Takahashi Y. Combination of TREC Measurement and Next-Generation Sequencing in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: A Pilot Program in Japan. **The 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 19) 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, Lee JW, and 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 60th American Society of Hematology** (2018 年 12 月 1-4 日, 米国・サンディエゴ).
 - 20) 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における血液製剤使用状況の実態に関する解析. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会**

- (2018年5月24-26日,宇都宮).
- 21) 千野峰子,小野慎吾,松田和樹,久保田友晶,守谷友美,及川美幸,木下明美,岡田真一,青木正弘,中林恭子,岡本好雄,今野マユミ,槍澤大樹,小林博人,菅野仁. 胸水・腹水濾過濃縮静注法における遊離ヘモグロビン検査の重要性. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 22) 高源ゆみ, 稲田紹子, 木下明美, 小林博人, 菅野仁. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞を用いたがん免疫療法の臨床研究支援. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 23) 菅野仁.(依頼講演:セミナー) 血液製剤使用実態調査で明らかになった血漿分画製剤の使用状況について. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 24) 菅野仁,岡本好雄.(ワークショップ) アンケート調査からみた日本のガンマグロブリン製剤使用実態. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 25) 菅野仁,岡本好雄.(ワークショップ) アンケート調査から見た輸血後感染症検査の実施状況. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 26) 菅野仁.(教育講演) 血液製剤使用実態調査から分かること. **第66回日本輸血・細胞治療学会総会**(2018年5月24-26日,宇都宮).
 - 27) 平形絢子,佐藤実紅,春日夏那子,橋本真理,田中健佑,水野隆久,河野美幸,須永康夫,田代雅彦,小倉浩美,菅野仁. 新生児に重症黄疸と溶血性貧血を来した一例. **日本小児科学会群馬地方会**(2018年6月10日,高崎市).
 - 28) Iwasaki T, Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Okamoto Y, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Kanno H. Pyruvate kinase deficiency in Japan: A Summary of clinical feature, laboratory data and enzymatic diagnosis. **23rd Congress of European Hematology Association (EHA 23)**(2018年6月14-17日,スウェーデン・ストックホルム).
 - 29) 菅野仁. 先天性溶血性貧血の秒型診断と治療～最近のトピックス. **第4回北陸小児血液研究会**(2018年6月30日,金沢).
 - 30) 菅野仁.(特別講演) 先天性溶血性貧血の疫学と病型診断. **第17回日本新生児黄疸管理研究会**(2018年10月6日,つくば).
 - 31) 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ATP増強. **日本人類遺伝学会第63回大会**(2018年10月10-13日,横浜).
 - 32) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球(DHSt)と診断し得た一例. **日本人類遺伝学会第63回大会**(2018年10月10-13日,横浜).
 - 33) 小倉浩美, 青木貴子, 槍澤大樹, 岡本好雄, 川上高弘, 山本俊至, 大賀正一, 伊藤悦朗, 菅野仁. 乳児期の一過性溶血性貧血を呈するinfantile pyknocytosisの臨床像と検査所見. Clinical and laboratory characteristics of neonatal cases suspected with infantile pyknocytosis. **第80回日本血液学会**(2018年10月12-14日,大阪).
 - 34) 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 岡本好雄, 川上高弘, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の有用性. Usefulness of comprehensive genetic testing for the diagnosis of congenital hemolytic anemia. **第80回日本血液学会**(2018年10月12-14日,大阪).
 - 35) 岡本好雄, 槍澤大樹, 中林恭子, 千野峰子, 守屋友美, 松田和樹, 小林博人, 菅野仁. 冷蔵保存腹水によるCARTの安全性と有効性. **第39回日本アフェレシス学会学術大会**(2018年10月25-27日,岡山).
 - 36) 小林博人, 阿部結貴, 槍澤大樹, 菅野仁. 腹水由来 δ 型T細胞を用いた癌免疫細胞療法の開発. **第39回日本アフェレシス学会学術大会**(2018年10月25-27日,岡山).
 - 37) 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** (2019 年 2 月 14-15 日, 東京).
- 38) Kanno H. Current Practice of Cell Therapy and Management of the Cellular Products at the Tokyo Women's Medical University Hospital Dept. **Transfusion Medicine and Cell Processing, Faculty of Medicine, Tokyo Women's Medical University (TWMU) The 33rd Transfusion Medicine Conference.** (2019 年 1 月 25 日, 葉山).
- 39) Takata M. Analysis of DNA damage repair by homologous recombination and the Fanconi anemia pathway. **International Particle Medicine Research Symposium IPMRS-2018-Takasaki** (2018 年 10 月 30 日, 高崎).
- 40) Takata M. Chromosome stress due to endogenous DNA damage and Fanconi anemia. Symposium "Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults (招待講演)". **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 41) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kim Y, Takata M. The ubiquitination pathway that recruits the Fanconi anemia nuclease scaffold SLX4/FANCP. **International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology. Symposium "Molecular Mechanisms to preserve Genomic Integrity."** (2018 年 9 月 17-19 日, 韓国・ソウル).
- 42) 高田 穰. 家族性のがんの話. **京都大学研究連携基盤丸の内セミナー** (2018 年 9 月 7 日, 京都).
- 43) Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair (招待講演). **2018 IBS CONFERENCE IBS-KSMCB Conference on Genomic Integrity & Cell Cycle** (2018 年 6 月 17-19 日, 韓国・慶州).
- 44) 勝木陽子, 安倍昌子, Attilum HV, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Kim Y, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク切断酵素 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **第 41 回日本分子生物学会年会** (2018 年 11 月 28-30 日, 横浜).
- 45) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本放射線影響学会第 61 回大会** (2018 年 11 月 7-9 日, 長崎).
- 46) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構(ワークショップ). **日本遺伝学会第 90 回大会** (2018 年 9 月 19-22 日, 奈良).
- 47) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki M, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Yonghwan Kim, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation" (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018 年 11 月 10-12 日, 京都).
- 48) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M. Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation" (34th Radiation Biology Center International Symposium)** (2018 年 11 月 10-12 日, 京都).
- 49) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y,

- Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **2018 Gordon Research Conference Genomic Instability** (2018年7月22-27日, 香港).
- 50) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference**(2018年2月11-15日, メキシコ・カンクン).
- 51) 園田素史, 石村匡崇, 長谷川一太, 幸伏寛和, 矢田裕太郎, 江口克秀, 白石暁, 野口雄史, 島貴史, 岡田純一郎, 楠田剛, 金城唯宗, 漢伸彦, 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 α サラセミア症例に対する根治治療としての造血細胞移植. **第9回日本血液学会九州地方会**(2019年3月16日, 福岡).
- 52) 金子桐子, 久保田美子, 野村和美, 林本遥, 千田大誠, 吉野直人, 和山真里奈, 小笠原勝利, 中村幸雄, 遠山育夫, 古山和道. ALAS2変異による鉄芽球性貧血のモデル細胞構築. **第682回岩手医学会例会**(平成30年4月27日, 盛岡).
- 53) 金子桐子, 林本遥, 千田大誠, 久保田美子, 野村和美, 小笠原勝利, 和山真里奈, 吉野直人, 中村幸夫, 遠山育夫, 博多修子, 古山和道. 遺伝性鉄芽球性貧血モデル細胞の樹立. **日本生化学会東北支部第84回例会シンポジウム**(平成30年5月19日, 盛岡).
- 54) 久保田美子, 草壁香帆里, 久慈強, 金子桐子, 野村和美, 博多修子, 古山和道. ヘム合成経路の律速酵素 ALAS1 の分解経路の抑制によるゲノム不安定性の誘導. **日本生化学会東北支部第84回例会シンポジウム**(平成30年5月19日, 盛岡).
- 55) Nishimura S, Mizoguchi Y, Asano T, Miki M, Furue a, Kawaguchi H, Okada S, Mochizuki S, Doi T, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation using an immunosuppressive conditioning in patients with severe congenital neutropenia. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018年10月24-27日, ポルトガル, リスボン).
- 56) Asano T, Nishimura S, Kobayashi Y, Tsumura M, Ishikawa N, Ohnishi H, Takeda H, Sancho-Shimizu V, Moriya K, Puel A, Picard C, Irani SR, J.L. Casanova JL, S. Okada S, Kobayashi M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with IRAK4 deficiency. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018年10月24-27日, ポルトガル, リスボン).
- 57) Okamoto K, Shigemizu D, Okano T, Yeh TW, Takashima T, Yamashita M, Ono S, Mitsui N, Takagi M, Mori M, Kanegane H, Tsunoda T, Imai K, Morio T. Whole exome sequence analysis using the known and candidate genes for primary immunodeficiency diseases. **The 2nd APSID Scientific Congress** (2018年5月7日, 中国・重慶).
- 58) 渡邊健一郎, 金兼弘和, 濱端隆行, 上月景弘, 梅田雄嗣, 浜麻人, 奥野友介, 村松英城, 高橋義行, 上野浩生, 吉田健一, 長谷川大輔, 真部淳, 小野明, 伊藤雅文, 小川誠司, 小島勢二, 伊藤悦朗. 本邦におけるSwachman-Diamond症候群の臨床像. **第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会**(2019年2月2-3日, 東京).
- 59) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **第80回日本血液学会学術集会**(2018年10月12-14日, 大阪).
- 60) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T,

Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y,
Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D,
Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S,
Ito E. EA nationwide cohort for
Shwachman-Diamond syndrome in Japan.
**9th Internatinoal Congress of
Shwachman-Diamond Syndrome** (2018年4
月8-11日 , 米国・ヒューストン) .

表 1 .

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2015 - 2017
Hospitals (registered/member)	184/ 223	204/ 231	212/ 235	213/ 236	216/ 239	216/ 239	219/ 242	212/ 230	171/ 232	158/ 239	165/ 236	145/ 230	
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%	63%	Subtotal
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	54	46	32	132
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15	6	29
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	ND	·	·	0
PNH	ND	·	·	·	·	·	·	0	3	0	ND	·	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4	3	3	10
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6	3	21
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	7	6	7	20
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1	1	4
Cong. Dyserythropoietic anemia	ND	·	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Sideroblastic anemia	ND	·	2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	2
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1	2	4
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	4	0	1	5
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	14	16	12	42
Cong. Spherocytosis	ND	·	·	·	54	49	26	48	50	64	48	53	165
Cong. Elliptocytosis	ND	·	·	·	2	1	1	2	1	0	1	3	4
G6PD deficiency	ND	·	·	·	5	5	3	3	6	9	6	2	17
PK deficiency	ND	·	·	·	0	0	0	0	0	3	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	ND	·	·	·	2	0	0	0	0	2	0	1	3
Sickel cell disease	ND	·	·	·	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Unstable hemoglobinopathy	ND	·	·	·	1	0	0	0	2	4	1	0	5
Thalasemia	ND	·	·	·	18	16	11	8	10	14	16	25	55
other hemoglobinopathy	ND	·	·	·	0	0	0	1	0	1	1	3	5
Refract.CytopeniaChild.,RCC	ND	·	·	·	·	·	·	·	20	21	15	ND	36

ND; no data

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24例中9例（37.5%）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。さらに、DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、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、エビデンスに基づいた「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（平成28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。平成29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24名の遺伝子診断を行い、9例 (*RPS19* 4例、*RPL11* 2例、*RPL5* 3例) で既知の原因遺伝子を同定した。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、原因となるRP遺伝子変異を見出した症例数は、128例(57.9%)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。

既知の原因遺伝子が同定できなかった19症例のDNAをその両親の検体(22検体)と共にオミックス解析拠点(宮野班)に送付し、エクソーム・シーケンスを施行し、解析を進めた。

DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、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。ゼラフィッシュやヒトiPS細胞のモデルを用いて、機能解析を行い、*P53*の活性化変異が貧血の原因であることを証明した(AJHG 2018)。

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、個別相談会に出席し、中央倫理委員会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。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。

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」により、“*TP53*の遺伝子産物p53の活性化がDBAなどの骨髄不全症を引き起こす”という従来の仮説を直接的に証明した。先天性骨髄不全症の新規治療法やがんの予防法の開発に結びつく可能性がある。

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。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。

本研究班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. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
- 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): 228-231. 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.
2. 学会発表
- 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) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Terui K, Sato A, Ito E, and Takita J. Comprehensive Genomic Analysis Identified Acute Lymphoblastic Leukemia in Down Syndrome Was Highly Heterogeneous with the High Prevalence of Ph-like Signature. **American Society of Hematology 60th Annual Meeting** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 3) Labuhn M, Perkins K, Papaemmanuil E, Matzk S, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino J, Weiss MJ, Ito E, Ogawa S, Yaspo ML, Campbell PJ, Heckl D, Klusmann JH, Vyas P. 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).
- 4) 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).
- 5) 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14-16日, 京都).
- 6) 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).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

遺伝性鉄芽球性貧血

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

研究要旨： 遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS2）の変異により発症する X 連鎖性鉄芽球性貧血（XLSA）であるが、既知の遺伝子に変異が認められない症例も複数存在し、その発症機序は十分に解明されていない。研究期間内に 3 例の新規症例が登録され、うち 2 例において原因遺伝子が同定された。

A．研究目的

鉄芽球性貧血（sideroblastic anemia）は骨髄に環状鉄芽球が出現することを特徴とする難治性貧血であり、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の 2 つに大きく分類される。遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する稀な疾患であるため、その頻度、病態については不明である。本研究では、本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態、遺伝子異常を明らかし、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立させることを目的とする。

B．研究方法

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析研究について所属施設の倫理委員会の承認を得る。主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で、遺伝子解析を行う。

C．研究結果

1 例目の新規症例は 3 歳男児、小球性貧血（Hb 7.0g/dL、MCV 58.8 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た遺伝子解析の結果精査の結果、ALAS2 遺伝子の Hemizygous 変異（p.R170H）が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており（Ohba et al. Ann Hematol. 2013）これが原因遺伝子であると考えた。現在、ビタミン B6 補充の有効性を確認中である。

2 例目は 1 歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち ALAS2 及び SLC25A38 の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含め全エクソン解析を行い、原因遺伝子の同定を進めている。

3 例目は 49 歳の女性、家族歴なし。大球性貧血（Hb 6.3 g/dL、MCV 112.3 fL）と骨髄環状鉄芽球を認め

る。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、ALAS2 遺伝子のHeterozygous変異 (p.L515F) を認めた。

D . 考察

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計29例登録され、うち69%と大多数はALAS2の異常を認めた。ALAS2変異に伴う遺伝性鉄芽球性症例は、男児発症、小球性貧血、鉄過剰症を特徴とするが、調査研究の結果、女性の大球性鉄芽球性貧血の一部ではALAS2のHeterozygous変異が病因となりうることが示唆された (Fujiwara et al. Ann Hematol. 2017)。骨髓異形成症候群に伴う鉄芽球性貧血でも大球性鉄芽球性貧血を呈するため、女性において大球性鉄芽球性貧血を認め、さらに造血細胞の異形成に乏しい場合は本症を念頭に置くことも重要である。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。

E . 結論

新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出すとともに、先天性骨髓不全症の診断ガイドラインにおける遺伝性鉄芽球性貧血の項の改訂・策定を行った。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, Onodera K, Furukawa E, Sano S, Saito K, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Harigae H. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. **Ann Hematol**. 2019 (in press).
- 2) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation. **Mol Cell Biol**. 2019 (in press).

- 3) Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2019;25:e55-e59.
- 4) Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. **Free Radic Biol Med**. 2019;133:179-185.
- 5) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage choice to cause anemia. **Nat Immunol**. 2018;19:1059-1070.
- 6) Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H. Five-aminolevulinic acid: New Approach for Congenital Sideroblastic Anemia. **Pediatr Int**. 2018;60:496-497.
- 7) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Sendo N, Sendo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguti T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. Successful treatment with vitamin B6 for X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation. **Rinsho Ketsueki** 2018;59:401-406.
- 8) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. **Haematologica** 2018;103:e188-e191.
- 9) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y,

Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **Tohoku J Exp Med**. 2018;244:41-52. 1)

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Tanaka T, Harigae H. Effect of ALA on in a model of X-linked sideroblastic anemia. **The 6th International ALA and Porphyrin Symposium** (2018年10月27日, 静岡) .
- 2) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. The effect of TET2 disruption in human erythroid cells. **The 9th Japanese Society of Hematology International Symposium** (2018年7月27-28日, 京都) .
- 3) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of in vitro model of X-linked sideroblastic anemia. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 4) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 5) Onishi Y, Fujiwara M, Sano S, Nakagawa R, Kawajiri A, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Fujiwara T, Harigae H. Cyclosporine A treatment for T-cell large granular lymphocyteic leukemia: a single-center experience. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 1) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae

H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

ファンコニ貧血の臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科 教授）

研究要旨： Fanconi 貧血（FA）は身体奇形と小児期発症の骨髄不全、白血病や固形がんを臨床的な特徴とし、DNA修復障害を基盤とした遺伝性疾患である。京都大学高田研究室と共同で新規症例の遺伝子解析を進め、日本人FA117例のうち、113例の責任遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定することができた。これらを臨床病態と比較検討することにより、我が国のファンコニ貧血の責任遺伝子や変異バリエーションの特徴を明らかにし、さらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型による病態修飾を解明した。

A．研究目的

Fanconi貧血（FA）は、DNA修復欠損を基盤に造血不全、身体奇形、白血病、固形がん等を呈する稀な遺伝性疾患である。本研究では、我が国におけるFAの病態や遺伝子異常および臨床症状を明らかにし、診断基準や重症度基準を見直し、FAの診療ガイドラインを確立することを目的とする。

B．研究方法

末梢血リンパ球における染色体脆弱検査とFANCAのmultiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）を併用し、臨床症状とあわせてFAの診断を行う。FA遺伝子については、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室にて、名古屋大学のターゲットシーケンスの結果を合わせて解析が行われた。以上で同定されなかった例では前ゲノムシーケンスおよびRNAシーケンスを用いた。さらに京都大学にてアルデヒド分解酵素（ALDH2）の変異を解析し、臨床データと合わせて検討した。骨髄不全が進行し、輸血依存あるいは重症基準を満たすか、骨髄異形成症候群（MDS）あるいは白血病化した場合も同種造血細胞移植を行う。以上の結果を踏まえて、FAの重症度基準、診療ガイドラインの作成および改訂を行った。

（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」と「臨床研究に関する倫理指針」を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施している。「ファンコニ貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が東海大学倫理委員会で承認されている。

C．研究結果

現在までに104家系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た。その結果、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。FANCAの68例からは130の変異アリルが検出され、c.2546delC等の高頻度バリエーションはあるものの、多彩であった。FANCGでは29例で57の変異アリルが検出されたが、その86%を2つの高頻度変異バリエーションが占めた。以上は、日本人FA患者の遺伝子診断を効率的に勧めるために有用な情報である。

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る。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。

D . 考察

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、117例中113例(97%)で原因遺伝子を同定できたことは、我が国のFA患者の疫学、病態解明の点で、特筆に値する。欧米のRockefeller University Fanconi Anemia Mutation Databaseでは*FANCA* 57%、*FANCC* 15%、*FANCG* 11%と*FANCC*の頻度の差が浮き彫りになり、その他にもVACTERL-Hの頻度の差、アルデヒド代謝酵素遺伝子型の違いによる臨床病態の違いなども明らかとなり、貴重なデータと考えられた。

E . 結論

我が国最多の日本人FA患者の遺伝子解析を行い、ほとんど全ての症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。

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 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
- 2) 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 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.

- 3) 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. Epub 2019 Feb 13.
- 4) 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 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
- 5) 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026039.
- 6) 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 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]
- 7) 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]
 - 8) 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.** 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
 - 9) 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.** 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
 - 10) Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]
 - 11) Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
 - 12) Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsushashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? **Br J Haematol.** 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
 - 1) Yabe H, Imai E, Sugimoto A, Ohtsubo K, Morimoto T, Mochizuki H, Koike T, Kato S and Yabe M. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (2018年3月18-21日, ポル

トガル・リスボン)。

- 2) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, Tsukada N, Iino M, Shinagawa A, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S, Yabe H. Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. **44th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation** (2018年3月18-21日, ポルトガル・リスボン)。

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

我々は我が国でもCDA患者が一定数存在することを示してきたが、諸外国に比べ稀なためか、軽症例が多く見逃されているのか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。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、

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。なお、小児期のみならず成人に達して初めてCDAと診断される患者も多いため、血液内科医を対象に啓発活動を行うことが必要である。

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) 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)
- 2) 西村聡, 平林真介, 山本俊亮, 相賀咲央莉, 西谷美佐, 細谷要介, 森慎一郎, 長谷川大輔, 真部淳. Diamond-Blackfan 貧血に対する強度減

弱前処置を用いた骨髄移植 . **小児血液・がん学会雑誌** (in press)

- 3) 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)
- 4) 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, 渡邊健一郎, 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 . **第60回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018年11月14-16日, 京都) .

2)

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

中央診断，DKCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 高橋義行（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨： 日本小児血液学会（現日本小児血液・がん学会）は平成 21 年 2 月より再生不良性貧血（AA）、骨髄異形成症候群（MDS）および先天性造血不全症候群（CBFS）を対象とした中央診断を開始した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を 2 施設（名古屋大学、聖路加国際病院）で、骨髄病理標本を 1 施設（名古屋第一赤十字病院）で行っている。中央診断症例を中心に集積された Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) 22 例において、同意を得た後、遺伝子診断を行い、5 例で I 型、1 例で variant 型の責任遺伝子の変異を確認した。遺伝子変異が確認されなかった 12 症例については、次世代シーケンサーによる新規責任遺伝子の探索を行い、4 例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。

また、様々な血液疾患症例 738 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、CDA 5 例（CDAN1 2 例、SEC23B 2 例、KLF1 1 例）、DKC 15 例（TINF2 8 例、TERT 4 例、DKC1 2 例、TERC 1 例）など、計 225 例（32%）を遺伝子診断し得た。遺伝性造血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。

A．研究目的

CDA 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。I 型、II 型、III 型、variant 型の 4 病型に分類され、近年 I 型が *CDAN1*、II 型が *SEC23B*、III 型が *KIF23*、variant 型が *KLF1* と責任遺伝子が同定された。DKC はテロメア長短縮を特徴とする先天性造血不全症候群の一つで、現在までに DC の原因遺伝子としてテロメア長維持に関わる 11 遺伝子（*DKC1*、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOPI10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN*）の異常が見出されている。

本研究では、日本小児血液・がん学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、本疾患を包括的に登録するとともに、新たに遺伝子診断法による診断精度の向上と、新規責任遺伝子の探索を行う。

B．研究方法

中央診断事務局を名古屋大学小児科に設置した。AA、MDS、あるいは CBFS が疑われる症例が発生

した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。以後はその番号でやりとりを行った（匿名化）。中央診断およびそれに伴う検査については患者保護者の同意を取得した後に行った。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を 2 施設（名古屋大学小児科、聖路加国際病院小児科）で、骨髄病理標本を 1 施設（名古屋第一赤十字病院病理部）で行った。

先天性造血不全症候群が疑われる症例について、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス・エクソームシーケンスを行った。すなわち、各症例より抽出したゲノム DNA を超音波破碎により断片化し、試料を識別する 6 塩基の Barcode 配列を付与したのち、12 試料を混合し、常法に従って液相ハイブリダイゼーションにより関連する 181 遺伝子ないし全遺伝子のエクソン配列を濃縮した。得られた混合試料を Illumina 社 HiSeq2000 シーケンサーにより平均読み取回数 200 回 を目標として全エクソン配列、対象遺伝子領

域の解析を行った。アミノ酸置換を生じる翻訳領域の一塩基変異 (single nucleotide variants; SNVs) および欠失・挿入配列から SNP データベースおよび 1000personal genome データベースに登録済みの SNP を除去したのち、責任変異の候補となる SNV 原因遺伝子の候補を絞り込んだ。

(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、倫理委員会で承認されている。

C . 研究結果

CDA と診断され同意を得た症例について遺伝子診断を行った。22 例中 6 例に遺伝子変異を確認し、5 例では I 型の責任遺伝子 *CDAN1* の変異 (2 例が (P1129L)、1 例が (P185fs)、ex12 (N598S)、1 例が P293R、1 例が R725W、P672L) を認めた。1 例では variant 型の責任遺伝子 *KLF1* の変異 (E325K) を認めた。I 型と診断された症例では骨髄において I 型に特徴的とされる核間架橋が確認された。

既知の責任遺伝子変異が認められなかった症例について、次世代シーケンスによるターゲットシーケンスを行った。

エクソームシーケンスによる新規責任遺伝子の探索では、12 例中 4 例で溶血性貧血の原因遺伝子の変異を確認した。2 例が *SPTA1* の変異 ((R28H)、(Y2280C)、(W2172X)) であり、1 例が *G6PD* の変異 (V424L) であり、1 例が *ANK1* の変異 (R935X) であった。

また、さまざまな血液疾患症例 738 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、CDA 5 例 (*CDAN1* 2 例、*SEC23B* 2 例、*KLF1* 1 例)、*DKC15* 例 (*TINF2* 8 例、*TERT* 4 例、*DKC1* 2 例、*TERC* 1 例) など、計 225 例 (32%) を遺伝子診断し得た。遺伝性造血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。

D . 考察

次世代シーケンスによる解析で、臨床的に CDA と診断された症例から、溶血性貧血の原因遺伝子の変異を複数例に認めた。また、*DKC1* と診断された症例に、SDS であることが判明した症例が認められた。この事実は、他の遺伝性血液疾患と CDA・*DKC1* の鑑別診断は困難であることを示唆し、これらの疾患における遺伝子診断の重要性が再確認された。

E . 結論

遺伝性造血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。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.** 2018 Dec 20. pii: jmedgenet-2018-105487. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487. [Epub ahead of print]
- 2) Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. **J**

Lipid Res. 2018 Dec;59(12):2413-2420. doi: 10.1194/jlr.P087536.

- 3) Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, Kurahashi H, Kojima S, Takahashi Y, Kato T. Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis. **Int J Cardiol.** 2019 Jan 1;274:290-295. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.032.
- 4) 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.** 2018 Sep;108(3):306-311. doi: 10.1007/s12185-018-2482-7.

2. 学会発表

- 1) 川島希, 伊藤雅文, 濱麻人, 奥野友介, 村松秀城, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 村上典寛, 小島大英, 市川大輔, 鈴木喬悟, 北澤宏展, 西川英里, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニ貧血患者における骨髄の組織病理像とp53発現. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
- 2) Narita A, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, 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, Takahashi Y. シーケンスによる先天性骨髄不全症の診断. **第60回日本小児血液・がん学会学術集会**(2018年11月14-16日, 京都).
- 1) Muramatsu H, Kojima D, Okuno Y, Kataoka S, Nakajima Y, Ito T, Tsuge I, Sakai Y, Kato T, Kojima S, and Takahashi Y. Combination of TREC Measurement and Next-Generation Sequencing in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: A Pilot Program in Japan. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 2) 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, Lee JW, and 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 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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のバイオマーカーの解析

研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）
研究分担者 大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野・教授）
研究協力者 槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 助教）
研究協力者 石村匡崇（九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教）

研究要旨：我々は今までに先天性赤芽球癆（Diamond Blackfan 貧血；以下 DBA）患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）、還元型グルタチオン（GSH）の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今年度は RP 遺伝子変異が認められた 14 症例の DBA 患者を追加解析し、eADA/GSH 同時測定の有用性について検討した。また、過去に報告された DBA 赤血球のプロテオーム解析の結果と我々の赤血球酵素活性のデータを統合して解析し、DBA 赤血球における代謝異常について検討した。

A. 研究目的

DBAはリボソーム機能不全によって発症する先天性赤芽球癆である。我々は、赤血球における最も重要な抗酸化物質である還元型グルタチオン（GSH）がDBAの新規バイオマーカーとして有用であることを発見し、従来から知られていた赤血球アデノシンデアミナーゼ活性（eADA）と同時に測定することで、遺伝子検査により確定診断されたDBA症例と同一家系内非罹患者の識別が高い精度で可能であることを報告した。今年度は、更に症例数を積み重ねることで判別式の臨床的有用性を再検討するとともに、最近報告されたプロテオームデータ（Pesciottaら2015）と我々が測定した酵素活性データを比較検討し、双方のデータの整合性について統計解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象

全国の14医療機関で診断されたRP遺伝子の変異を有する14例のDBA症例からインフォームドコンセントを取得した上で得た末梢血サンプルを用いた。

ADAとGSHの測定

血漿、白血球、血小板をセルロースカラムで除去した洗浄赤血球より溶血液を作成し、eADAを測定した。

eADAはアデノシンを基質として溶血液を加え265nmにおける吸光度減少により活性を測定した。また、GSHは溶血後の全血にメタリン酸を加えて得られた除蛋白抽出液に5,5'-di-thiobisを加え、412nmで測定した。

赤血球酵素活性の測定

分光光度計を用いた標準的な方法により、赤血球酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）、ホスホグルコン酸脱水素酵素（PGD）、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPX）、ヘキソキナーゼ（HK）、ホスホフルクトキナーゼ（PFK）およびピルビン酸キナーゼ（PK）の酵素活性を測定した。

統計解析

5例のDBA赤血球および6例の正常対象のプロテオーム解析のデータ（Pesciottaら、*PLoS One* 2015）を我々のデータと比較検討し、分析を行った。統計解析にはWilcoxonの順位和検定を用い、 p 値 <0.001 を有意差ありとした。

C. 研究結果

酵素活性とプロテオームデータの比較

14例のRP遺伝子を有するDBA患者と、14例の健常対象者を比較したところ、以前の報告（Utsugisawara、2016）と同様にGSH量およびADA、G6PD、PGD、GPX、HKの各活性は有意な上昇、一方、PFKおよびPKの活性は有意な低下を示した。

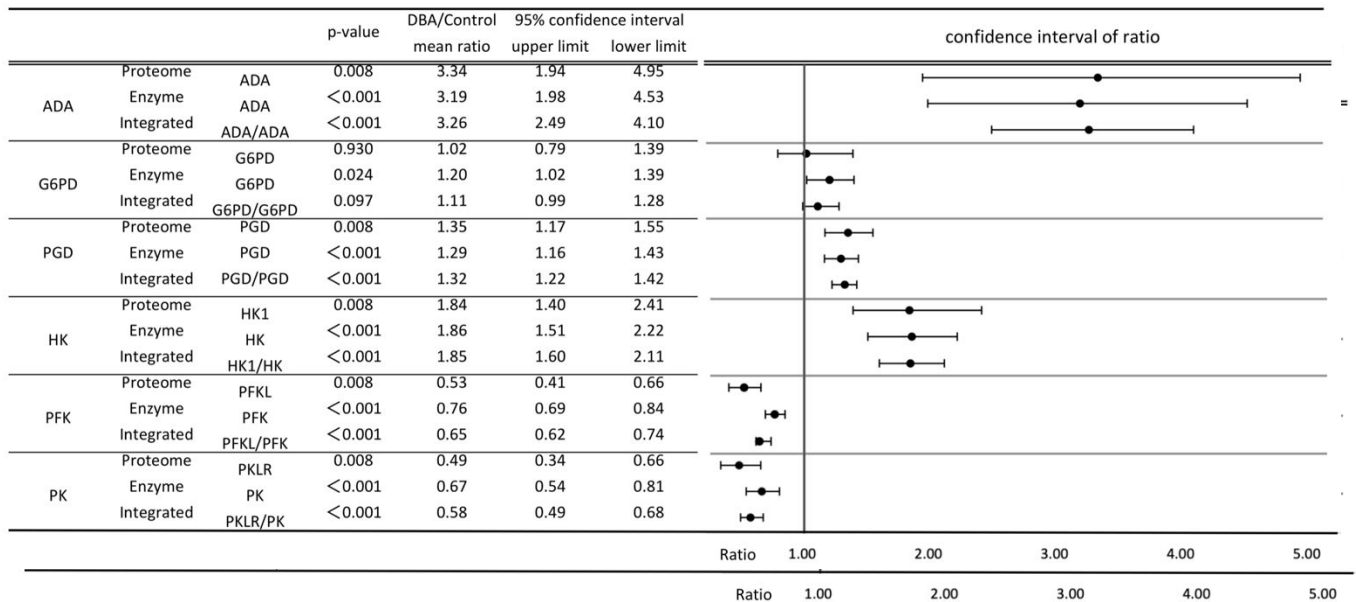


表 1 . DBA 赤血球におけるプロテオームと酵素活性の変化

PesciottaらによるDBA赤血球におけるプロテオーム解析と、酵素活性の変化および両者を統合し解析した結果を表1に示す。正常対象の測定値（平均値）に対するDBA赤血球での測定値（平均値）の比を表した。タンパクレベルと酵素活性はADA、PGD、HKではいずれも増加し、PFKおよびPKではともに低下しており、その程度も類似していた。G6PDの酵素活性は上昇していたが、プロテオーム解析によるタンパクレベルは有意な変化を認めなかった。

D . 考察

DBA赤血球におけるADA活性の上昇は、米国のDBAレジストリによって提案された診断基準（Vlachosら、*Br. J. Haematol.* 2008）に採用されており、バイオマーカーとして臨床的に有用であるが、遺伝子変異が同定された症例の約20%には赤血球ADA活性の上昇が認められない。我々は、DBA赤血球においてGSHが有意に増加していることを見出し、さらにADA活性と同時測定することで診断の精度が高まることを報告した（Utsugisawaら、2016）。今回、新たに遺伝子変異が確定したDBA 14症例でADA活性とGSH濃度の測定を行い、その有用性を再確認した。

また、独立した他の研究グループから報告されたDBA赤血球酵素のプロテオーム解析の結果と我々の酵素活性のデータを比較したところ、DBA赤血球酵素の多くが、そのタンパク量と酵素活性の動態に高

い類似性を有することが証明された。一方、G6PDは、その高い酵素活性にも関わらず、タンパク量の変化が認められなかった。更に多くの症例でG6PD活性およびタンパク量を検討する必要があるが、リボソームサブユニット遺伝子の変異によってG6PD遺伝子発現量には変化を来さないが、酵素学的な活性化を受けていることが明らかになった。今回の研究で明らかになったHK、G6PD活性亢進およびPFK、PK活性抑制の結果、DBA赤血球内では正常赤血球に比べ、解糖系よりもペントースリン酸経路によるグルコース利用が相対的に増加し、G6PD反応で生じたNADPHを補酵素として用いるグルタチオン還元酵素（GR）反応が活性化することで赤血球内GSH濃度が上昇することが示唆された。

E . 結論

DBA赤血球におけるADA活性の上昇は、診断上重要な所見であるが、我々が見出したGSHの上昇とともに、その意義は解明されていない。今回我々のデータと他の研究結果を比較したところ、DBA患者において赤血球酵素のプロテオームと酵素活性の変化に一貫した傾向が存在することが確認できた。今後はDBA患者由来iPS細胞から分化誘導して得られる赤芽球系前駆細胞を用いて、詳細なメタボローム解析を行い、DBAの発症に関わる代謝経路の異常を捉えていきたいと考えている。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamatani N, Furihata K, Taniguchi A, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Kanno H. In vitro enhancement of ATP in human erythrocytes from a healthy subject and two patients with thalassemia and hemoglobinopathy. **Gout and Nucleic Acid Metabolism** 2018;42(1):59-64. doi: 10.6032/gnam.42.59.
- 2) 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):228-231. doi: 10.1007/s12185-018-2424-4. Epub 2018 Feb23. PMID: 29476317.
- 3) 井島廣子, 古賀正史, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭 .HbA1C が偽低値を示したエノラーゼ、異常症合併 2 型糖尿病の 1 例 . **Diabetes Journal** 2018;46(1):30-34.
- 4) Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanezaki 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 Sep 6;103(3):440-447. doi:10.1016/j.ajhg.2018.07.020. Epub 2018 Aug 23. PubMed PMID: 30146126.
- 5) Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Del Mar Mañu-Pereira M, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing The Diagnostic Gaps in Pyruvate Kinase (PK) Deficiency: Consensus Recommendations on the Diagnosis of PK Deficiency. **Am J Hematol.** 2019;94:149-161. doi: 10.1002/ajh.25325. PMID:30358897.
- 6) 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.** 2018 Sep;108(3):306-311. doi: 10.1007/s12185-018-2482-7. PMID: 29936674.
- 7) van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Gungör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. **Haematologica** 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857. PMID: 29242305.
- 8) 槍澤大樹, 小林良輔, 磯合綾子, 小野寺博和, 松野義弘, 加藤道夫, 菅野仁 . 自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性 . **日本輸血細胞治療学会誌** 2018;64(5):631-640. doi: 10.3925/jjtc.64.631.
- 9) 小倉浩美, 菅野仁 . 赤血球酵素とその異常 . 特集 赤血球造血のメカニズムとその異常 最近の進歩 . **血液フロンティア** 2018;28(9): 1333-1341.
- 10) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLC01B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics** 2019;20(5):353-365. doi: 10.2217/pgs-2018-0100. PMID: 30734632.
- 11) 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 Mar 12. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001. PMID: 30876823.
- 12) 小倉浩美, 菅野仁.【特集 新生児黄疸を再び考える】各論 先天性溶血性疾患. **周産期医学** 2019;49(2):211-216.
2. 学会発表
- 1) 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における血液製剤使用状況の実態に関する解析. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 2) 千野峰子, 小野慎吾, 松田和樹, 久保田友晶, 守谷友美, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 今野マユミ, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 胸水・腹水濾過濃縮静注法における遊離ヘモグロビン検査の重要性. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 3) 高源ゆみ, 稲田紹子, 木下明美, 小林博人, 菅野仁. 自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞を用いたがん免疫療法の臨床研究支援. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 4) 菅野仁. (依頼講演: セミナー) 血液製剤使用実態調査で明らかになった血漿分画製剤の使用状況について. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 5) 菅野仁, 岡本好雄. (ワークショップ) アンケート調査からみた日本のガンマグロブリン製剤使用実態. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 6) 菅野仁, 岡本好雄. (ワークショップ) アンケート調査から見た輸血後感染症検査の実施状況. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 7) 菅野仁. (教育講演) 血液製剤使用実態調査から分かること. **第 66 回日本輸血・細胞治療学会総会** (2018 年 5 月 24-26 日, 宇都宮).
- 8) 平形絢子, 佐藤実紅, 春日夏那子, 橋本真理, 田中健佑, 水野隆久, 河野美幸, 須永康夫, 田代雅彦, 小倉浩美, 菅野仁. 新生児に重症黄疸と溶血性貧血を来した一例. **日本小児科学会群馬地方会** (2018 年 6 月 10 日, 高崎).
- 9) Iwasaki T, Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Okamoto Y, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Kanno H. Pyruvate kinase deficiency in Japan: A Summary of clinical feature, laboratory data and enzymatic diagnosis. **23rd Congress of European Hematology Association (EHA 23)** (2018 年 6 月 14-17 日, スウェーデン・ストックホルム).
- 10) 菅野仁. 先天性溶血性貧血の秒型診断と治療～最近のトピックス. **第 4 回北陸小児血液研究会** (2018 年 6 月 30 日, 金沢).
- 11) 菅野仁. (特別講演) 先天性溶血性貧血の疫学と病型診断. **第 17 回日本新生児黄疸管理研究会** (2018 年 10 月 6 日, つくば).
- 12) 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 ATP 増強. **日本人類遺伝学会第 63 回大会** (2018 年 10 月 10-13 日, 横浜).
- 13) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球 (DHSt) と診断し得た一例. **日本人類遺伝学会第 63 回大会** (2018 年 10 月 10-13 日, 横浜).
- 14) 小倉浩美, 青木貴子, 槍澤大樹, 岡本好雄, 川上高弘, 山本俊至, 大賀正一, 伊藤悦朗, 菅野仁. 乳児期の一過性溶血性貧血を呈する infantile pyknocytosis の臨床像と検査所見. Clinical and laboratory characteristics of neonatal cases suspected with infantile pyknocytosis. **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 15) 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 岡本好雄, 川上高弘, 山根孝久, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の有用性. Usefulness of comprehensive genetic testing for the diagnosis of congenital hemolytic anemia. **第 80 回日本血液学会** (2018 年 10 月 12-14 日, 大阪).
- 16) 岡本好雄, 槍澤大樹, 中林恭子, 千野峰子, 守屋友美, 松田和樹, 小林博人, 菅野仁. 冷蔵保存腹水による CART の安全性と有効性. **第 39**

回日本アフゼシス学会学術大会 (2018年10月25-27日, 岡山).

- 17) 小林博人, 阿部結貴, 槍澤大樹, 菅野仁. 腹水由来 δ 型 T 細胞を用いた癌免疫細胞療法の開発. **第 39 回日本アフゼシス学会学術大会** (2018年10月25-27日, 岡山).
- 18) 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** (2019年2月14-15日, 東京).
- 19) Kanno H. Current Practice of Cell Therapy and Management of the Cellular Products at the Tokyo Women's Medical University Hospital Dept. **Transfusion Medicine and Cell Processing, Faculty of Medicine, Tokyo Women's Medical University (TWMU) The 33rd Transfusion Medicine Conference.** (2019年1月25日, 葉山).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

ファンコニ貧血の遺伝子解析

研究分担者 高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター 教授）

研究要旨： 主に東海大矢部博士らとの共同研究で、日本人ファンコニ貧血（FA）患者と関連病態の疫学調査に資するため、FA の既知遺伝子の解析を進めてきた。本年は、昨年度にまとめた日本人ファンコニ貧血患者、合計 117 例の症例の解析結果について、論文化した。また、国内 FA 症例について、少数であるが、検討を行った。インドの研究者と共同研究を行い、インドにおける FA 症例を解析し、FANCL 変異例が高頻度で存在することを発見した。

A．研究目的

ファンコニ貧血（FA）は骨髄不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを呈し、稀ながらその重篤な症状と診断治療法の確立の遅れから特に小児の临床上重大な問題となっている。本研究班では日本人ファンコニ貧血と関連症例の原因遺伝子の同定を進め、臨床現場へのフィードバックと疫学研究を推進する。

B．研究方法

ルーチンとして随時受け付けているファンコニ貧血疑い症例の分子診断を、FANCAとFANCG遺伝子のコモン変異について施行した。分子診断を施行した過去の記録を見直し、レビューした。遺伝子変異の機能的意義について、実験的に検証した。日本人FA患者で比較的頻度の高いものについて、健常人における頻度を知るため、東北メガバンクの安田純教授と共同研究を行った。また、インド、ムンバイの研究者らと共同でインドのFA症例の遺伝子診断を進めた。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、「ファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子解析」として京都大学 医の倫理委員会に申請し、G434号として承認を受けている。検体は京大への送付時にすべて匿名化されている。

C．研究結果

今年度は、これまでの症例の解析結果の見直しを

進め、現在まで集積した117例(113家系)について、遺伝子の変異とその効果について、解析し論文化した（Mori et al. Haematologica 2019）。東海大矢部博士、弘前大伊藤博士、名古屋大小島勢二博士らとの共同研究の結果である。

内容は、昨年度の報告にも部分的にはあるので、簡潔に記述する。日本人FA患者117人のゲノム解析を行い、欧米とは異なる日本人における原因遺伝子、その変異の特徴、さらに原因遺伝子と表現型との関連を明らかにした。日本人FAの原因遺伝子としてFANCAが58%、FANCGが25%であり、最も頻度の高いFANCA遺伝子における変異パターンは多彩で、高頻度な変異としてc.2546delCが同定された。一方、FANCG遺伝子における変異パターンは少なく、2つの変異（c.307+1G>Cとc.1066C>T）でFANCG原因遺伝子の86%を占めていた。FANCB、FANCIを原因遺伝子とする症例では極めて重症な先天異常を有し、FANCD1、FANCNを原因遺伝子とする症例では骨髄不全を呈さず、若年で悪性腫瘍を合併し予後不良であった。

インドでのFA遺伝子検索の結果、FANCL遺伝子の変異FANCL c.1092G>Aを高頻度に認め、論文提出中である。最終的に、インド人症例12例、パキスタン人1例にこの変異を同定した。この変異はアミノ酸レベルでの変化を伴わないsynonymous変異（p.K364K）であるが、ちょうどエクソン-イントロンの境界にあり、スプライシングに影響してエクソン13のスキッピングを起こす。このため、FANCL

蛋白質のリングドメインに部分的な欠失を生じ (p.W341_K364del)、機能的にはヌルとなると考えられる。実際、患者由来の線維芽細胞ではキー蛋白質であるFANCD2のモノユビキチン化とフォーカス形成を認めることができず、細胞もクロスリンク剤に感受性を示した。

D . 考察

117例の日本人FA患者の分子診断結果をまとめ、日本人におけるファンコニ貧血患者の変異スペクトラムを明らかにした。いまだかつて、これだけの規模の日本人FA患者の分子診断(タイプ分類)の結果がまとめられたことはない。これらの知見は、今後のFA患者の臨床的マネジメントや分子診断を効率よく施行する上での基礎データになるものである。

今回合わせて、東北メガバンクのデータベースによって、日本人におけるFA遺伝子異常の頻度も算定し、~2.6%と算定された。今後、一般の日本人集団での変異頻度のデータの蓄積によって、家族性乳がん卵巣がんなど、さまざまな病態との関連性などが浮かび上がってくる可能性がある。インドでは全く違うスペクトルのFA遺伝子変異が高頻度に認められている。エスニック集団の過去の歴史がこれらの頻度に反映すると考えられ、さらに多数の疾患患者と健常人のデータが揃うことで、FAのみならず、様々な遺伝病のリスクなどについても、より確実な遺伝カウンセリングなどが可能となる時代が近づいていると思われる。

E . 結論

多数の症例の分子診断結果にもとづき、日本人ファンコニ貧血原因遺伝子の疫学的特徴を明確化し、論文発表した。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochemistry Tokyo**. 2019. (in press)
- 2) 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, Nobukazu F, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan". **Chest** 2019. (in press)

- 3) 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. (in press)
- 4) Okamoto Y, Abe M, Itaya A, Tomida J, Ishiai M, Takaori-Kondo A, Taoka M, Isobe T, and Takata M. FANCD2 protects genome stability by recruiting RNA processing enzymes to resolve R-loops during mild replication stress. **FEBS J**. 2019. (in press)
- 5) Yabe M, Koike T, Keisuke Ohtsubo, Eri Imai, 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 and Yabe H. Associations of complementation group, *ALDH2* genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. **Ann Hematol**. 2018;98(2):271-280. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0.
- 6) Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D. Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2018 Aug

- 14;115(33):8412-8417. doi: 10.1073/pnas.1803110115. Epub 2018 Jul 30.
- 7) Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS. Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2. **Mol Cell.** 71(1);25-41.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.05.018. PMID: 29937342.
 - 8) Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.** 2018 Apr 6;46(6):2932-2944. doi: 10.1093/nar/gky058. PMID: 29394375.
 - 9) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. 日本人ファンコニ貧血患者のゲノム解析から得られた知見. **臨床血液**. (in press)
 - 10) 高田穰. ファンコニ貧血の新規原因遺伝子 RFWD3 の同定とその機能解. **医学のあゆみ** 2018;266(6/7):545-546.
 - 11) 稲野将二郎, 高田穰. ファンコニ貧血の新規原因遺伝子 RFWD3/FANCD2 の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構. **生化学** 2018;90(3):371-380.
2. 学会発表
- 1) Takata M. Analysis of DNA damage repair by homologous recombination and the Fanconi anemia pathway. **International Particle Medicine Research Symposium IPMRS-2018-Takasaki** (2018年10月30日, 高崎).
 - 2) Takata M. Chromosome stress due to endogenous DNA damage and Fanconi anemia. Symposium "Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults (招待講演)". **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪).
 - 3) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kim Y, Takata M. The ubiquitination pathway that recruits the Fanconi anemia nuclease scaffold SLX4/FANCP. **International Conference: Korean Society for Molecular and Cellular Biology. Symposium "Molecular Mechanisms to preserve Genomic Integrity."** (2018年9月17-19日, 韓国・ソウル).
 - 4) 高田穰. 家族性のがんの話. **京都大学研究連携基盤丸の内セミナー**(2018年9月7日, 京都).
 - 5) Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair (招待講演). **2018 IBS CONFERENCE IBS-KSMCB Conference on Genomic Integrity & Cell Cycle** (2018年6月17-19日, 韓国・慶州).
 - 6) 勝木陽子, 安倍昌子, Attikum HV, 中田慎一郎, 鐘巻将人, Kim Y, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク切断酵素 SLX4 のユビキチン化による制御機構 (ワークショップ). **第41回日本分子生物学会年会** (2018年11月28-30日, 横浜).
 - 7) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構 (ワークショップ). **日本放射線影響学会第61回大会** (2018年11月7-9日, 長崎).
 - 8) 勝木陽子, 安倍昌子, 中田慎一郎, 鐘巻将人, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化による制御機構 (ワークショップ). **日本遺伝学会第90回大会** (2018年9月19-22日, 奈良).
 - 9) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki M, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Yonghwan Kim, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology "Molecular Targets and Precision Cancer**

Medicine: From basic research toward translation” (34th Radiation Biology Center International Symposium)(2018年11月10-12日 , 京都).

- 10) Mochizuki AL, Katanaya A, Hayashi E, Hosokawa M, Moribe E, Motegi A, Ishiai M, Takata M, Kondoh G, Watanabe H, Nakatsuji N, Chuma S. PARI regulates stalled replication fork processing to maintain genome stability upon replication stress in mice. **The 2nd International Symposium on Radiation Therapeutics and Biology**“Molecular Targets and Precision Cancer Medicine: From basic research toward translation” (34th Radiation Biology Center International Symposium) (2018年11月10-12日 , 京都).
- 11) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **2018 Gordon Research Conference Genomic Instability** (2018年7月22-27日 , 香港).
- 12) Katsuki Y, Abe M, Attikum HV, Kanemaki MT, Nakada S, Yabe M, Yabe H, Kim Y, Takata M. RNF168 mediates the recruitment of SLX4 via ubiquitination during ICL repair. **3rd DNA Replication/Repair Structures and Cancer Conference** (2018年2月11-15日 , メキシコ・カンクン).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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に対する造血細胞移植の適応と方法に関する検討

研究分担者 大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）
研究協力者 石村匡崇（九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教）
白石 暁（九州大学病院小児科 助教）
江口克秀（九州大学病院小児科 特任助教）
園田素史（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程）

研究要旨： 輸血依存の重症 DBA 患者には造血細胞移植が唯一の根治療法である。しかし、移植症例数は限られ、同胞ドナーの選択、生着不全、遺伝的発がん素因の問題など造血細胞移植療法の課題は多い。赤血球酵素活性によるスクリーニングから遺伝子解析で確定診断した重症 DBA とその類縁疾患の長期治療経過に関する情報を集積して、用量調整ブスルファン（Targeted BU）による前処置を用いた至適移植法について検討した。

A．研究目的

重症DBA症例および近縁疾患に対する造血細胞移植の至適移植時期や前処置を明らかにする。

B．研究方法

赤血球酵素活性と遺伝子解析から確定診断して長期に診療している重症DBA症例（治療抵抗性および輸血依存）に対して造血細胞移植を実施し、至適移植法について検討した。また、鑑別すべき類縁疾患である先天性骨髄不全症患者についても移植経過の情報を集積した。

（倫理面への配慮）

患者および家族への説明・同意を得て、治療を実施した。

C．研究結果

*RPL5*変異による治療抵抗性のDBA患者が長期観察中に輸血依存となり~~20~~qを伴うMDSに進展したため、造血細胞移植を実施した。ブスルファンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節したTargeted BUによる前処置法を用いて、重症DBA3例に造血細胞移植を実施した。2例は生着し、1例

は一次生着不全となったが、再移植で生着を得られた。また、先天性造血障害であるMonoMAC症候群および重症 α サラセミアに対しても造血細胞移植を行った。MonoMAC症候群は非定型抗酸菌の敗血症から血球貪食症候群を発症していた。いずれの症例もDBAと同様な生着不全が問題となるため、移植前に先行する化学療法（preceding chemotherapy）を組み込んで行ったところ良好な生着が得られた。

D．考察

*RPL5*変異の症例では骨髄異形成症候群（MDS）発症時の骨髄検査で異形成の他、非典型的な赤芽球分化を認めていたことから、*L3MBTL1*遺伝子を含む~~20~~qの変異が赤芽球分化に与える影響が示唆された。DBAの造血細胞移植において鉄過剰症による臓器障害や悪性腫瘍の合併は移植成績に影響を与える重要な因子である。MDS進展例あるいはTargeted BUで拒絶された1例も上記のような要因が影響を与えたことが推察された。また、DBAや重症 α サラセミアのように赤芽球系以外の造血系が保たれるかむしろ過剰で免疫系に明らかな異常がない患者には、preceding chemotherapyの有用性を検討していく必要がある。

E . 結論

DBA患者に対する造血細胞移植は悪性化及び臓器合併症の進行する前に慎重な移植時期の検討が必要である。Targeted BUによる前処置およびpreceding chemotherapyの有用性に関して症例を集積して検討する。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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):228-231.
- 2) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2018;65(7):e27017.
- 3) 大賀正一，石村匡崇，槍澤大樹，菅野仁．新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～．**日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2018;27(2):41-47.

2. 学会発表

- 1) 園田素史，石村匡崇，長谷川一太，幸伏寛和，矢田裕太郎，江口克秀，白石暁，野口雄史，島貴史，岡田純一郎，楠田剛，金城唯宗，漢伸彦，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 α サラセミア症例に対する根治治療としての造血細胞移植．**第9回日本血液学会九州地方会**(2019年3月16日，福岡)．

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

疾患登録による先天性造血不全の疫学

小児期造血障害疾患登録による赤芽球癆など先天性遺伝性貧血の疫学データベース構築

研究分担者 小原 明（東邦大学医学部小児科 教授）

研究要旨： 先天性造血不全は稀であり診断法の確立や病態解明研究、治療法開発には疫学データベースの構築が必要である。そこで診断年 2006 年から 2017 年の日本小児血液・がん学会疾患登録事業から小児期発症の造血障害疾患の症例数を抽出した。特発性造血障害、溶血性貧血を除く遺伝性貧血、血小板減少症、好中球減少症の造血障害疾患患者数は 12 年間で 1,186 例であった。特発性再生不良性貧血が 653 例と最多であり、Diamond Blackfan 貧血 97 例、先天性血小板減少症 84 例と続いた。12 年間で 10 症例以下の稀少疾患は Cong. Dyserythropoietic anemia、先天性鉄芽球性貧血、Dyskeratosis congenita であった。最新の 2017 年診断症例は 2018 年 5 月までに登録されており、この研究班で作成した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインがこれらの新規診断症例の適切な診断に貢献していることが期待された。診療ガイドラインの検証には二次調査や疾患データベースの構築が必要である。

A．研究目的

【背景】

遺伝性貧血は稀少疾患であり、診断法や治療開発には疫学データベースの必要性が高い。日本小児血液・がん学会疾患登録事業調査結果を一次調査とする小児期発症の造血障害疾患のデータベースを構築し、Diamond Blackfan 貧血をはじめとする小児期造血障害疾患の症例把握に努めた。

【目的】

本邦の小児期造血障害疾患症例を悉皆性高く収集して疫学データベース構築する。日本小児血液・がん学会疾患登録事業を一次調査とした疫学観察研究を基盤とした小児期造血障害疾患の詳細なデータベース構築を目指す。

B．研究方法

本研究班の研究では疫学観察研究として実施し、治療介入は行わない。日本小児血液・がん学会会員施設を対象にした 20 歳未満全例登録（疾患登録事業）は、前年診断症例を対象に Web 登録にて実施される。この血液疾患登録から小児期発症の造血障害疾患と先天性溶血性貧血の対象症例数を診断年度ご

とに抽出する。

（倫理面への配慮）

症例数抽出の元になる疾患登録は日本小児血液・がん学会臨床研究審査委員会の倫理審査承認を得て実施されている。本研究では集計データのみを提供されており、疾患遺伝子診断情報を含む二次調査は本年度実施していない。

C．研究結果

2006 から 2017 年診断登録症例数を表に示す(表)。

- d. 疾患登録症例：2017 年診断症例は日本小児血液・がん学会会員 236 施設の 63%に相当する 145 施設が登録した。表に挙げた溶血性貧血 580 例を除く Idiopathic AA から Cong. Thrombocytopenia までの 14 の造血障害疾患患者数は 12 年間で総計 1,192 例である。造血障害の診断は日本小児血液・がん学会の形態中央診断が貢献している。
- e. 特発性再生不良性貧血が最多病型である。年間 40 ないし 50 症例が新規に診断されており、臨床鑑別が必要になる Refractory Cytopenia in

Childhood, RCC を合わせると 60 例ないし 70 例となる。

- f. Diamond Blackfan 貧血 : DBA 症例は 12 年間で 97 例、これとは別に特発性赤芽球癆 63 例が登録された。2 疾患の確定診断については精査する必要がある。Fanconi 貧血は 12 年間で 47 例、小児期に診断されていない未診断例が残存し成人年齢で白血病など発症する症例の把握にまでは至っていない。
- g. 12 年間で 10 例未満の稀少疾患は、Cong. Dys-erythropoietic anemia 3 例、先天性鉄芽球性貧血 8 例、Dyskeratosis congenita 8 例であった。

D . 考察

日本小児血液・がん学会疾患登録事業は2006年に開始され、会員施設において診断された全ての血液疾患を対象にした全数把握疫学研究事業である。また同学会形態中央診断事業（2017年で終了）は、診断困難な小児期の造血不全を対象にして、高い精度で新規症例が診断されている。12年間の診断症例数は1,186例であった。最多疾患の特発性再生不良性貧血は年間40-50症例であり、新規治療法や診断方法開発を目指した臨床試験が実施できる症例数規模である。一方、12年間で10例未満の稀少疾患では、各症

例の詳細な臨床情報と遺伝情報の検討を重ねて、新規診断アルゴリズムの開発、病態解明の研究が企画されるべきであろう。

E . 結論

小児期造血障害疾患の病態解明、診断法や治療開発には疾患遺伝子情報や詳細な臨床情報に加えて、追跡情報の収集（二次調査・追跡調査）が必須であり、それを目的にしたデータベース構築による系統的な解析が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Diagnosis / Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2015 - 2017
Hospitals (registered/member)	184 / 223	204 / 231	212 / 235	213 / 236	216 / 239	216 / 239	219 / 242	212 / 230	171 / 232	158 / 239	165 / 236	145 / 230	
(%)	83%	88%	90%	90%	90.3%	90.4%	90.5%	92%	74%	66%	70%	63%	Subtotal
Idiopathic AA	58	62	68	68	55	62	49	58	41	54	46	32	132
Hepatitis AA	5	8	11	7	13	5	11	3	5	8	15	6	29
AA / PNH	2	1	1	0	1	0	0	0	0	ND	·	·	0
PNH	ND	·	·	·	·	·	·	0	3	0	ND	·	0
Fanconi Anemia	5	4	6	1	4	2	6	6	3	4	3	3	10
Diamond-Blackfan	9	6	9	10	6	9	6	11	10	12	6	3	21
Idiopathic PRCA	1	4	5	8	5	7	6	6	1	7	6	7	20
Schwachman-Diamond	0	1	1	2	0	0	2	2	0	2	1	1	4
Cong. Dyserythropoietic anemia	ND	·	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Sideroblastic anemia	ND	·	2	1	1	0	1	0	1	0	1	1	2
Svere Cong. Neutropenia	2	1	2	0	3	4	4	1	2	1	1	2	4
Cyclic Neutropenia	1	3	2	3	2	3	5	3	0	4	0	1	5
Dyskeratosis congenita	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3
Cong. Thrombocytopenia							12	11	19	14	16	12	42
Cong. Spherocytosis	ND	·	·	·	54	49	26	48	50	64	48	53	165
Cong. Elliptocytosis	ND	·	·	·	2	1	1	2	1	0	1	3	4
G6PD deficiency	ND	·	·	·	5	5	3	3	6	9	6	2	17
PK deficiency	ND	·	·	·	0	0	0	0	0	3	0	0	3
other erythrocyte enzyme def.	ND	·	·	·	2	0	0	0	0	2	0	1	3
Sickel cell disease	ND	·	·	·	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Unstable hemoglobinopathy	ND	·	·	·	1	0	0	0	2	4	1	0	5
Thalasemia	ND	·	·	·	18	16	11	8	10	14	16	25	55
other hemoglobinopathy	ND	·	·	·	0	0	0	1	0	1	1	3	5
Refract. Cytopenia Child., RCC	ND	·	·	·	·	·	·	·	20	21	15	ND	36

ND; no data

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。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 24 例中 9 例（37.5%）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。さらに、DBA の近縁疾患として収集した症例の中に、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、エビデンスに基づいた「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。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

ークエンスを行った。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 24 名の遺伝子診断を行い、9 例（*RPS19* 4 例、*RPL11* 2 例、*RPL5* 3 例）で既知の原因遺伝子を同定した。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、原因となる RP 遺伝子変異を見出した症例数は、128 例（57.9%）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。

DBAの近縁疾患として収集した症例の中に、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。ゼブラフィッシュやヒトiPS細胞のモデルを用いて、機能解析を行い、*P53* の活性化変異が貧血の原因であることを証明した (AJHG 2018)。

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。

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」により、“*TP53* の遺伝子産物 *p53* の活性化がDBAなどの骨髄不全症を引き起こす”という従来の仮説を直接的に証明した。先天性骨髄不全症の新規治療法やがんの予防法の開発に結びつく可能性がある。

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。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。

本研究班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) 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.
- 2) Kudo 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Minakawa S, Matsuzaki Y, Terui K, Kayaba H, Sawamura D. Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette-Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency. *J Dermatol*. 2018;45:e293-5. doi: 10.1111/1346-8138.14468.

7) 照井君典 . 貧血 . 小児疾患の診断治療基準 . 小児内科増刊号 2018;50:70-1.

2. 学会発表

- 1) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Isobe T, Toki T, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Terui K, Sato A, Ito E, and Takita J. Comprehensive Genomic Analysis Identified Acute Lymphoblastic Leukemia in Down Syndrome Was Highly Heterogeneous with the High Prevalence of Ph-like Signature. **American Society of Hematology 60th Annual Meeting** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).
- 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 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).
- 3) 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) .

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断のための補助的ツールの開発

研究分担者 古山和道（岩手医科大学医学部生化学講座分子医化学分野 教授）

研究要旨： 次世代シーケンサーにより、遺伝性鉄芽球性貧血においても新たな原因遺伝子が次々に報告されている。しかしながら、それらの遺伝子変異が疾患の原因かどうかを明らかにする方法は確立されていない。本研究では、ゲノム編集技術を用いて遺伝子変異を培養細胞に導入することにより、疾患特有の表現型を *in vitro* で確認しうることを明らかにした。この結果は、本手法が遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断に有用である可能性を示唆している。

A．研究目的

次世代シーケンサーの性能向上に伴い、今まで原因不明とされていた症例においてもさまざまな遺伝子に変異が同定され、報告されている。しかしながら、新たに同定された遺伝子変異が疾患の原因となるのかどうかについて明らかにする方法は確立されていない。本研究では比較的簡便に確定診断に至る方法として、ゲノム編集技術を利用して培養細胞に遺伝子変異を導入し、それにより、疾患特異的な表現型が観察されるかどうかの検討を行った。

B．研究方法

非腫瘍性の赤芽球系培養細胞であるHUDEP2細胞にCRISPR/Cas9システムを用いてALAS2遺伝子の第1イントロンに存在する赤芽球特異的エンハンサー領域に欠失変異の挿入を試みた。同エンハンサーには赤芽球特異的な転写因子であるGATA1の結合配列が存在し、赤芽球分化の制御の中心を担うことが知られている。また、複数の遺伝性鉄芽球性貧血患者で同部に変異が同定されている。この部分に変異を挿入するためのプラスミドを導入し、限界希釈法を用いてクローン化した後、当該GATA結合配列に欠失変異が挿入されていることを確認した。その変異は、遺伝性鉄芽球性貧血患者で同定され、既に報告されている変異と同様に、GATA結合配列にGATA1転写因子が結合し得なくなるような変異であった。このようにしてクローン化したALAS2遺伝子に変異

を有する細胞（変異型細胞）と、変異を導入前の野生型細胞とを赤血球に分化誘導した後、鉄染色を実施して評価した。

（倫理面への配慮）

本研究においては倫理面への配慮が必要な個人情報等は取り扱っていない。

C．研究結果

変異型細胞は、赤血球への分化誘導前からヘモグロビン合成能が低下していることが、その細胞沈殿の色合いから推定できたが、分化を誘導した後も野生型と比較してヘモグロビン合成能が低下していることが推察された。また、分化後のそれぞれの細胞を用いてヘモグロビン染色を行ったところ、野生型と比較して変異型細胞ではヘモグロビン量が減少していた。さらに、分化誘導前後の細胞を用いて鉄染色を行ったところ、分化誘導前にはどちらの細胞でも鉄芽球性貧血に特徴的な環状鉄芽球は観察されなかった。一方、変異型細胞では、分化誘導後に多数の環状鉄芽球が観察されたが、野生型細胞ではそのような細胞はほとんど認めなかった。

D．考察

次世代シーケンサーを用いたExome解析やWhole genome解析により、様々な疾患で新たな原因遺伝子の同定が報告され、また、既知の原因遺伝子でも新

たな変異が報告される機会が増えている。家系の連鎖解析などにより、疾患との関連が判断されることが多いが、それらの遺伝子変異が実際に疾患の原因となっているのかどうかを明らかにすることは容易ではない。組換えタンパク質を用いて遺伝子変異によるタンパク質機能の低下を直接的に証明したり、モデル動物を用いて証明する試みが行われているが、いずれもそれぞれの研究を専門とする施設以外では、実施することが困難である場合が少なくない。鉄芽球性貧血の場合も、原因遺伝子は大きく分けて、ヘム合成系、鉄-硫黄クラスター合成系、電子伝達系に関わる分子、の3つに分類できると報告されているが、それぞれ合理的な推定は可能であっても実際に遺伝子変異の結果としての環状鉄芽球を実験的に観察し得た例は多くない。本研究では、近年ゲノム編集技術として多用されているCRISPR/Cas9システムを用いて遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子としてよく知られたALAS2遺伝子に機能欠失型変異を挿入し、in vitroで環状鉄芽球の形成を再現することができた。特別な装置などは用いておらず、どの研究室でも実施可能であり、鉄染色も市販の染色キットが利用可能である。従って、適切な培養細胞さえ入手可能であれば、鉄芽球性貧血に限らず、様々な遺伝性疾患の診断手技として応用可能である。一方、この方法により目的の遺伝子に欠失変異（frame-shift変異）を導入することは比較的容易だが、特定のミスセンス変異を導入することにはまだ困難を伴うため、ミスセンス変異により発症するような疾患については、目的のミスセンス変異を導入する方法については今後のさらなる検討が必要である。

E . 結論

培養細胞とゲノム編集技術を利用して、特殊な装置を用いることなく遺伝性鉄芽球性貧血の疾患モデル細胞を樹立することができた。同様の手法を用いることにより、新たに同定された原因遺伝子が鉄芽球性貧血の原因となりうるかどうかを明らかにできる可能性が示唆された。また、他の遺伝性疾患の確定診断にも応用可能なシステムであると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Kaneko K, Kubota Y, Nomura K, Hayashimoto H, Chida T, Yoshino N, Wayama M, Ogasawara K, Nakamura Y, Tooyama I, and Furuyama K. Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing. **Exp Hematol**. 2018;65:57-68.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2018.06.002. PMID: 29908199.

2. 学会発表

- 1) 金子桐子, 久保田美子, 野村和美, 林本遥, 千田大誠, 吉野直人, 和山真里奈, 小笠原勝利, 中村幸雄, 遠山育夫, 古山和道. ALAS2 変異による鉄芽球性貧血のモデル細胞構築. **第 682 回 岩手医学会例会**(平成 30 年 4 月 27 日, 盛岡).
- 2) 金子桐子, 林本遥, 千田大誠, 久保田美子, 野村和美, 小笠原勝利, 和山真里奈, 吉野直人, 中村幸夫, 遠山育夫, 博多修子, 古山和道. 遺伝性鉄芽球性貧血モデル細胞の樹立. **日本生化学会東北支部第 84 回例会シンポジウム**(平成 30 年 5 月 19 日, 盛岡).
- 3) 久保田美子, 草壁香帆里, 久慈強, 金子桐子, 野村和美, 博多修子, 古山和道. ヘム合成経路の律速酵素 ALAS1 の分解経路の抑制によるゲノム不安定性の誘導. **日本生化学会東北支部第 84 回例会シンポジウム**(平成 30 年 5 月 19 日, 盛岡).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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のデータ管理，診断基準の確立

研究分担者 多賀 崇（滋賀医科大学小児科 准教授）

研究要旨： Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) 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疾患群である。従来 CDA に関する知見は主に西欧から得られているのみで、本邦での実態は明らかにされていなかった。本研究班において我が国における CDA の実態を把握し、そのデータ管理、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行う。

A．研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) 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。我が国ではこれまで CDA の実態が十分把握されておらず、我が国における CDA の実態を明らかにし、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行うことを目的とする。

B．研究方法

分担研究者（多賀）が以前行った CDA の全国調査を参考に作成した調査表をまとめるとともに、中央遺伝子診断への協力、検体送付などを依頼する。

小児血液専門医のみならず、新生児科医、一般小児科医、血液内科医などにも学会発表や論文による啓蒙を行い、さらなる症例の蓄積に努める。

（倫理面への配慮）

調査の基本となる日本小児血液・がん学会の疾患登録事業として、学会倫理審査委員会で承認されている。また、調査に関する倫理審査は、共同研究者である真部淳の所属する聖路加国際病院、遺伝子診断に関する倫理審査は、検査実施施設である名古屋大学でそれぞれ承認されている。

C．研究結果

分担研究者（多賀）が以前行った 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）を共同研究者である名古屋大学で施行した。10 例の内訳は、CDA I 3 例、CDA II 6 例、CDA III 1 例で、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なかった。一方、CDA II と診断された 6 例のうち 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、遺伝学的に溶血性貧血と診断された。この結果が英文雑誌に投稿、掲載された（Hamada M, et al, IJH, 2018）。また、この結果を踏まえて CDA 診療参照ガイドラインを改訂し、実際、臨床的に CDA と診断された症例の全エクソーム解析ではサンガーシーケンスで診断できなかった症例の変異が見つかる一方、球状赤血球症や遺伝性楕円赤血球症、G6PD 欠損症などと診断された症例があり、全エクソーム解析による遺伝子検査も含めた中央診断は的確な診断と症例の把握には必須であると思われる旨を追記した。

D．結論

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、今回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、今後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・研究が必要である。類縁疾患とともに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。

E . 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.** **2018**;108(3):306-31.

2. 学会発表

該当なし

F . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

先天性好中球減少症：周期性好中球減少症 診断ガイドライン

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 教授）

研究要旨： 重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は、International Union of Immunological Societies の 2017 年の原発性免疫不全症分類では SCN は先天性好中球減少症、12 疾患の一部として SCN を 5 疾患に分類している。SCN の最も頻度の高い疾患は好中球エラストラーゼ遺伝子（*ELANE*）変異による SCN1 であるが、周期性好中球減少症（cyclic neutropenia, CyN）も同じ遺伝子変異が原因であり、SCN1 に包含されている。しかし、表現型、診断、予後等は SCN とは異なり、両疾患の病因・病態の差異は明らかとされていない。

発症頻度の確定的な数字はなく、本邦例の集積から 100 例近くが報告されている。しかし、臨床的には好中球減少が周期的（約 21 日周期）で自然に回復することから、臨床的に診断に至っていない症例が存在すると推測される。約 1/3 の症例で家族歴を有し、90%以上の症例で *ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異を認める。一部の症例では好中球減少期に敗血症などの重症、致死感染を経験するため欧米では G-CSF の継続的使用が推奨されているが、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がありますので、SCN 同様に注意が必要である。慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOL はかなり損なわれることなる。幼小児期からの口腔ケアの指導と持続が最も重要である。

A．疾患概念と疫学

周期性好中球減少症（cyclic neutropenia, CyN）は、末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）の周期的変動を示す疾患で、ANC は正常レベルから重症好中球減少（150/ μ l 未満）まで約 21 日周期で変動する。好中球の減少期間は 1 週間以内であり、好中球減少期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、リンパ節炎などの症状を合併する。時に肺炎、敗血症などの生命を脅かす重症感染症を示す。慢性的には、ほとんどの症例で慢性歯肉炎、歯周病を伴い、年齢とともに悪化し、永久歯の脱落となると健康関連 QOL の著明な低下となる。末梢血血液検査所見では、好中球の周期的変動以外に好中球減少と相反した単球の周期的変動を認め、好中球減少時には軽度の白血球減少も認める。本症は好中球エラストラーゼをコードする遺

伝子、*ELANE* のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である。重症先天性好中球減少症（SCN）も同遺伝子変異で発症するが、両疾患の病因、病態からの差異は明らかとされていない。

発症頻度の確定的な数字はなく、本邦例の集積から 100 人くらいが報告されているが、臨床的には好中球減少が周期的（約 21 日周期）で自然に回復することから、臨床的に診断に至っていない症例が多数存在すると推測される。

約 1/3 の症例で家族歴を有し、90%以上の症例で *ELANE* 遺伝子のヘテロ接合性変異を認める。好中球減少時に認める軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日で自然軽快するので、血液検査が施行されない場合には単なる感染症として放置されることが多い。発症者の約半数は小児期に診断されており、

早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に20代から成人にかけて初めて診断されることもある。

B．合併症と重症度

上記の臨床症状としての感染症が合併症である。長期的なものとしては、G-CSFを治療として使用されている症例では重症好中球減少症（SCN）と同様に、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML）に進展する場合がある。ただし、その頻度は非常に稀であり、2012年までの報告では皆無であったが、2015年にG-CSF受容体（CSF3R）の細胞内ドメインの切断変異（SCNで認められる変異と同じ）を認めた2症例が報告され、1例がAMLを発症している。

重症度は好中球減少期の感染症の重症度による。好中球減少期には必ず症状があるわけではないが、多くは全身倦怠感、発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、皮膚感染症、蜂窩織炎、リンパ節炎、歯肉炎の悪化を伴うが、長くて数日間である。好中球の増加につれて症状は軽快する。時に、高熱と強度の炎症所見を伴った敗血症様の症状を認める。また、肺炎を合併することがあるので早期の入院加療が必要となる。慢性的には慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、口腔ケアが不十分な症例では歯牙の喪失につながる可能性があることから、健康関連QOL低下の要因となる。

C．治療

好中球減少期に認める症状のほとんどは、一時的で自然に軽快するが、時に重症な咽頭扁桃炎、肺炎、敗血症に進展することがあるので、感染予防に留意し感染症罹患時には適切な抗菌薬で速やかに治療を開始する必要がある。好中球が減少する時期をある程度推測できれば、ST合剤などの抗菌剤を好中球減少前から1週間予防内服も試みられているが、科学的根拠は証明されていない。学童期後半から成人にかけては多くの例が倦怠感等から好中球減少期を推測できるようであるので、この時期にあわせた内服は重症感染症の頻度を減少させることができる。ま

た、好中球減少時の低用量G-CSF（2～3 μ g/kg/日）投与は、好中球減少期間を短縮し、好中球減少時のANCを増加させるため感染症の頻度を減少させる。最近のSCNIRからの報告では、登録された約300症例で40症例は敗血症を経験し、17例が死亡している。この事実から、G-CSFを週に2-3回の投与を行うことを推奨しているが、MDS/AML進展例が報告されたことから、慎重な投与を考えなければならない。また、加齢とともに好中球減少の周期性がわかりにくくなる例や、好中球減少期のANCが増加していく例もあり、油断したときに重症感染症を併発する場合があるので、十分な教育・指導が必要である。

周期的に好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病は多くの症例で問題となる。歯科医と相談した幼小児期からの口腔ケアが長期管理の上では重要である。

D．予後

確実な診断と重症感染症併発時の迅速な対応を行えば生命予後を心配する必要はないが、敗血症での死亡例も報告されている。G-CSFを定期的あるいは一時的に使用していく症例においては、非常に稀ではあるがMDS/AMLへの進展があることは念頭におくべきで、定期的な骨髄検査とCSF3Rの後天的変異の有無を確認する必要がある。

周期的な好中球減少が継続することでの慢性歯肉炎、歯周病、口内炎は成人期にはほぼ必発の症状となる。重症化すると歯槽骨の溶解から、永久歯の脱落に繋がる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる例があり、QOLはかなり損なわれることとなる。幼小児期からの口腔ケアの指導とケアの持続が最も重要である。

E．診療上の注意点

乳幼児期に好中球減少を認める場合には、1回の末梢血検査では診断に至らないので、周期性を考慮した経過観察が重要である。特に周期的に口内炎、咽頭扁桃炎を認める場合や、幼小児で歯肉の腫脹や発赤がある場合には慢性的あるいは一時的な好中球減少を考えなければならないので、周期性好中球減少症を鑑別診断の一つとして考慮する必要がある。

また、感染症を併発しても好中球の増加とともに

自然軽快するため、成人期になって診断される症例や、児の診断から親を含めた親族の診断がなされる場合がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M. Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome. **Frontier in Immunology** 2018;9:568.
- 2) Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL. Inborn Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection. **Cell** 2018;172:952-965.
- 3) Yabushita T, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Karakawa S, Kobayashi M, Ishikawa T. Adult-onset primary cyclic autoimmune neutropenia: a case report. **Transfusion** 2018;58:884-890.
- 4) Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpacı F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;141:704-717.
- 5) Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Sunnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. **Journal of Allergy & Clinical Immunology** 2018;142:1932-1946.

2. 学会発表

- 1) Nishimura S, Mizoguchi Y, Asano T, Miki M,

Furue a, Kawaguchi H, Okada S, Mochizuki S, Doi T, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation using an immunosuppressive conditioning in patients with severe congenital neutropenia. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018 年 10 月 24-27 日 , ポルトガル , リスボン).

- 2) Asano T, Nishimura S, Kobayashi Y, Tsumura M, Ishikawa N, Ohnishi H, Takeda H, Sancho-Shimizu V, Moriya K, Puel A, Picard C, Irani SR, J.L. Casanova JL, S. Okada S, Kobayashi M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with IRAK4 deficiency. **The 18th Biennial Meeting o the European Society for Immunodeficiencies** (2018 年 10 月 24-27 日 , ポルトガル , リスボン).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

Shwachman-Diamond症候群の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 金兼弘和（東京医科歯科大学大学院小児地域成育医療学講座 寄附講座教授）
研究分担者 渡邊健一郎（静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長）

研究要旨： Shwachman-Diamond 症候群は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、行動異常を伴うことが多く、15～30%で骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病を発症し、造血細胞移植が行われる。稀少疾患であるため、臨床試験に基づき確立した治療、フォローアップの指針はないが、適切な経過観察と治療介入が患者の QOL 向上、生命予後改善に重要と考えられる。本研究では、我々によって作成された診療ガイドラインに基づいた我が国における診療実態について調査を行った。

A．研究目的

Shwachman-Diamond症候群（SDS）は、膵外分泌異常と造血不全による血球減少を主徴とする先天性骨髄不全症である。骨格異常、肝障害、行動異常を伴うことが多く、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病発症のリスクが高い。適切な経過観察と治療介入が患者のQOL向上、生命予後改善に重要と考えられる。そのため我々によって作成された診療ガイドラインに基づいて我が国における診療実態を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

これまでに遺伝子解析に基づいてSDSと診断された患者の臨床情報をアンケート形式にて集計し、解析した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析はヘルシンキ宣言に基づいて、本人または家族から文書による同意を得た上で行った。

C．研究結果

計47例の患者が同定され、年間発症数は2.7例であった。男女比は2.2：1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加

不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。水外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常はほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。6%の患者では白血病に進展した。また、最近、新規関連遺伝子が報告されたため、診療ガイドラインを改訂した。

D．考察

SDSは欧米では先天性骨髄不全症の中ではFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血に次に多いとされているが、我が国における頻度は低いとされていた。しかしながら、本研究によって我が国においてもSDSは少なからず存在することが明らかとなった。

E．結論

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医がSDS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) Kanegane H. Inflammatory bowel diseases and primary immunodeficiency diseases. **Immunol Med**. 2019 Jan;11:1-8. doi: 10.1080/25785826.2018.1556025. [Epub ahead of print]
- 2) Mallick R, Jolles S, Kanegane H, Agbor-Tarh D, Rojavin M. Treatment Satisfaction with Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency: a Pooled Analysis of Six Hizentra® Studies. **J Clin Immunol**. 2018 Nov;38(8):886-897.
- 3) Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. **Int J Hematol**. 2018 May;107(5):610-614.
- 4) Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T. Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases. **J Clin Immunol**. 2018 Apr; 38(3):300-306.

2. 学会発表

- 1) Okamoto K, Shigemizu D, Okano T, Yeh TW, Takashima T, Yamashita M, Ono S, Mitsuiki N, Takagi M, Mori M, Kanegane H, Tsunoda T, Imai K, Morio T. Whole exome sequence analysis using the known and candidate genes for primary immunodeficiency diseases. The 2nd APSID Scientific Congress (2018 5月7日, 中国・重慶) .
- 2) 渡邊健一郎, 金兼弘和, 濱端隆行, 上月景弘, 梅田雄嗣, 浜麻人, 奥野友介, 村松英城, 高橋

義行, 上野浩生, 吉田健一, 長谷川大輔, 真部淳, 小野明, 伊藤雅文, 小川誠司, 小島勢二, 伊藤悦朗. 本邦におけるScwachman-Diamond症候群の臨床像. **第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会**(2019年2月2-3日, 東京) .

- 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, Masafumi I, Kojima S, Ito E. Establishment of a nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **第80回日本血液学会学術集会**(2018年10月12-14日, 大阪) .
- 4) Watanabe K, Kanegane H, hamabata T, Kozuki K, Umeda K, Hama A, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y, Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Masafumi I, Kojima S, Ito E. EA nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan. **9th Internatinoal Congress of Shwachman-Diamond Syndrome**(2018年4月8-11日, 米国・ヒューストン) .

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

DKCの遺伝子診断

研究分担者 山口博樹（日本医科大学 准教授）

研究要旨： 先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita (DKC)）は重症型と考えられる Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) から軽症型の不全型 DKC までその病態や臨床像が多彩である。近年、次世代シーケンサーによる変異解析技術が発展したため本邦の先天性骨髄不全症においても遺伝子変異検索が積極的に行われつつあり診断が明確となった症例も多くある。一方で、約 40%の症例ははまだ責任遺伝子が明らかになっていない。本研究の目的は DKC の新規の責任遺伝子は発見することである。

既知の責任遺伝子に変異を認めない DKC 症例に関して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析を行った結果、*TEP1* 遺伝子変異と *ACD* 遺伝子変異が新規の責任遺伝子変異の候補として発見された。*ACD* 遺伝子変異は *TINF2* との結合領域に認められたため *ACD* と *TINF2* の結合阻害によって Shelterin 複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された *ACD* 遺伝子変異は *ACD* と *TINF2* の結合阻害を起こさず、Shelterin 複合体が不安定化することはなかった。発見された *ACD* 遺伝子変異は DKC の責任遺伝子変異ではないと考えられた。現在、*TEP1* 遺伝子変異の機能解析を行っている。

A . 研究目的

先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita (DKC)）は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症（Bone marrow failure: BMF）で 10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し BMF を発症する。遺伝子型は X 連鎖劣性遺伝が約 35%、常染色体優性遺伝が約 15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約 40%近くが型式不明である。

DKC の責任遺伝子変異としてテロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component (TERC)*、*telomerase reverse transcriptase (TERT)*、*NOP10*、*NHP2*、Shelterin 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein (TINF2)*、テロメラーゼ複合体を核内の Cajal body に移行させる *TCAB1* が同定された。また、近年 DNA ヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1 (RTEL1)* の変異が常染色体劣性遺伝の DKC やその重症型と考えられている

Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) で発見され、テロメア末端の保護に関わる CST 複合体を構成する *CTC1* の変異も発見されている。DKC はこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖細胞に増殖障害が生じ上記の症候が形成されると考えられている。

また、成人になって特徴的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型の DKC の存在が明らかになった。不全型の DKC は、臨床的には再生不良性貧血 (AA) や骨髄異形成症候群 (MDS) などの BMF と診断されていることが多く、BMF の 2-5% に末梢血単核球のテロメア長が短縮し、上述のテロメア関連遺伝子異常を認める不全型の DKC が報告されている。

DKC の病態形成には テロメア関連遺伝子異常による細胞内の分子生物学的変異、世代促進、加齢の 3 つ要因が重要である。不全型 DKC で認められた *TERC*、*TERT* 変異は haploinsufficiency 効果を示し、テロメラーゼ活性の減弱の程度が少なく、DKC の表現型となるにはある程度の世代促進や加

年齢が必要であると考え。以上のことから、テロメア関連遺伝子変異のテロメア補正の障害が軽度で、世代促進や加齢が進んでいない場合は、細胞増殖や分裂が盛んな造血器のテロメア長が他の組織に先行して短縮化し、DKC の特徴的的身体所見が出現せずに不全型の DKC となるのではないかと予想する。

DKC は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的的身体所見、家族歴、テロメア長短縮、上述の原因遺伝子変異の同定などによって診断をする。しかし、その重症型と考えられている HHS においては小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常、B 細胞と NK 細胞数の低下、細胞性免疫不全などといった多彩な身体異常や免疫異常を認め、さらに DKC の特徴的的身体所見を認めない場合もあり診断が難しい場合がある。一方で、骨髄不全症以外の明らかな異常を認めない不全型 DKC は AA や MDS などの他の骨髄不全症との鑑別が難しい場合がある。また、臨床的に DKC を考えた症例の中にはテロメア長の短縮の程度が軽度の場合もあり診断に苦慮することが少なくない。

近年、次世代シーケンサーによる変異解析技術が発展したため本邦においても遺伝子変異検索が積極的に行われ、診断が明確となった DKC 症例も多くある。一方で、DKC の約 30%の症例は責任遺伝子が明らかになっていない。本研究の目的は次世代シーケンサーを用いて発見された DKC の責任遺伝子候補に関して機能解析を行い新規の DKC の責任遺伝子を同定することである。

B . 研究方法

野生型の *ACD* 遺伝子をオリゴ合成により作成し、pCI-neo-vector でクローニングした (pCI-neo-*ACD* WT)。更に、pCI-neo-*ACD* WT から、次世代シーケンサーで発見された *ACD* 遺伝子変異 p.F461L を mutagenesis 法により作成した (pCI-neo-*ACD* p.F461L)。また、*TINF2* 遺伝子の C 末端に FLAG タグを付与した配列をオリゴ合成により作成し、pCI-neo-flag vector でクローニングした (pCI-neo-*TINF2*)。野生型の *ACD* を発現していない、HEK293 細胞に 1. pCI-neo-*ACD* WT と pCI-neo-FLAG、2. pCI-neo-*ACD* p.F461L と pCI-neo-FLAG、3. pCI-neo-vector をそれぞれ

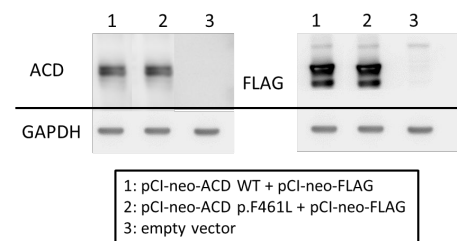
Lipofectamin3000によりトランスフェクションした。48時間後にHEK293細胞のタンパクを抽出し、抗ACD抗体(AA-2): sc-100597, 抗FLAG抗体: A8592を用いてACDタンパク, *TINF2*タンパクの発現を確認した。その後、Protein A/G PLUS-Agaroseを用いて抗ACD抗体(AA-2): sc-100597で免疫沈降を行った。免疫沈降後のタンパクを用い、抗FLAG抗体: A8592でウエスタンブロットを施行した。

(倫理面への配慮)

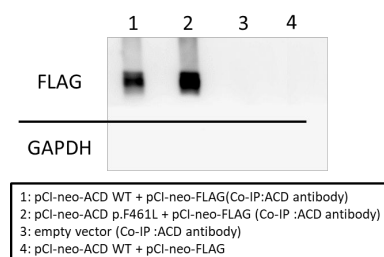
機能解析において遺伝子導入を行うため、日本医科大学組換えDNA実験指針に従う。具体的には組換えDNA実験は、P3レベルの研究室で行い、組換えDNAを導入した細胞などの破棄には所定の指示に従う。

C . 研究結果

それぞれのプラスミドベクターをHEK293細胞にトランスフェクションし、ACD, FLAGを共発現していることを確認した。



ACD抗体を用いて免疫沈降した結果、野生型のACD, ACD p.F461L変異いずれも*TINF2*と結合していることが明らかとなった。



ACD p.F461L変異はACDの*TINF2*結合領域に起きる変異であることから、変異の結果ACDと*TINF2*の結合が阻害されると推察されたが、今回の結果ではACD p.F461L変異は*TINF2*との結合を阻害しないことが明らかとなった。

D . 考察

責任遺伝子が同定されていないDKC症例に対して次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンスによってACD遺伝子変異 p.F461Lが発見された。ACD遺伝子変異はTNF2との結合領域に認められたため ACDとTNF2の結合阻害によって Shelterin複合体が不安定化することを予想した。しかし、発見された ACD遺伝子変異はACDとTNF2の結合阻害を起こさず、Shelterin複合体が不安定化することはなかった。

発見されたACD遺伝子変異はDKCの責任遺伝子変異ではないと考えられた。しかし、ACDの機能は Shelterin複合体だけではない。今回発見された遺伝子変異によってShelterin複合体が不安定化とは別の機序でテロメア長を短縮化させてDKCの病態に関与をしている可能性は否定できなかった。

現在、ACD遺伝子変異と同様に発見されたテロメラーゼ複合体を形成するTEPI遺伝子変異の機能解析を行っている。

E . 結論

ACD遺伝子変異 p.F461LはDKCの責任遺伝子変異ではない。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tachiwada T, Oda K, Tahara M, Sennari K, Nemoto K, Noguchi S, Kawanami T, Kido T, Yamaguchi H, Yatera K. Fatal Acute Exacerbation of Familial Interstitial Pneumonia Complicated with Dyskeratosis Congenita after Influenza Virus B Infection. **Inter Med.** (in press)

2. 学会発表

該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小倉浩美, 菅野仁.	【特集 新生児黄疸を再び考える】 各論 先天性溶血性疾患.		周産期医学	東京医学社	東京	2019	211-6
小倉浩美, 菅野仁.	赤血球酵素とその異常・特集 赤血球造血のメカニズムとその異常 最近の進歩.		血液フロンティア	医薬ジャーナル社	東京	2018	1333-41
Yabe H, Serafini M, Boelens JJ.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidoses: The Effects and Limitations.	Tomatsu S, Orii T	Mucopolysaccharidoses update	Nova Science	New York	2018	513-534

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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]
Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H.	Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation.	Mol Cell Biol.			2019 (in press)
森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰.	日本人ファンconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見.	臨床血液			2019 (in press)

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			2019 (in press)
西村聡, 平林真介, 山本俊亮, 相賀咲央莉, 西谷美佐, 細谷要介, 森慎一郎, 長谷川大輔, 真部淳.	Diamond-Blackfan貧血に対する強度減弱前処置を用いた骨髄移植.	小児血液・がん学会雑誌			2019 (in press)
平林真介, 鈴木美慧, 真部淳.	TP53変異と造血器腫瘍.	臨床血液			2019 (in press)
Okamoto Y, James Hejna, Takata M.	Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia.	J Biochemistry Tokyo.			2019 (in press)
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.	A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan.	Chest			2019 (in press)
Tachiwada T, Oda K, Tahara M, Sennari K, Nemoto K, Noguchi S, Kawanami T, Kido T, Yamaguchi H, Yatera K.	Fatal Acute Exacerbation of Familial Interstitial Pneumonia Complicated with Dyskeratosis Congenita after Influenza Virus B Infection.	Inter Med.			2019 (in press)
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.	109(4)	477-482	2019
Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E.	Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion.	Pediatr Int.	61(3)	315-317	2019

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.	98(2)	271-280	2019
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.	692	137-142	2019
Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H.	Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia.	Biol Blood Marrow Transplant.	25	e55-59	2019
Fujiwara T, Harigae H.	Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia.	Free Radic Biol Med.	133	179-185	2019
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	41	584-596	2019
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.	3(3)	397-405	2019
Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Del Mar Mañu-Pereira M, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R.	Addressing The Diagnostic Gaps in Pyruvate Kinase (PK) Deficiency: Consensus Recommendations on the Diagnosis of PK Deficiency.	Am J Hematol.	94	149-161	2019

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.	Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer.	Pharmacogenomics	20(5)	353-365	2019
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.	73	25-37.e8	2019
Hayano S, Okuno Y, Tsutsumi M, Inagaki H, Fukasawa Y, Kurahashi H, Kojima S, Takahashi Y, Kato T.	Frequent intragenic microdeletions of elastin in familial supravalvular aortic stenosis.	Int J Cardiol.	274	290-295	2018
Kudo K, Ueno H, Sato T, Kubo K, Kanezaki 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	57(12)	665-669	2018
Toki T, Yoshida K, Wang R, Nakamura S, Maekawa T, Goi K, Katoh MC, Mizuno S, Sugiyama F, Kanezaki 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.	103(3)	440-447	2018
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.		e27414	2018

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.	Diploptype analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms.	Leukemia	32(12)	2710-2714	2018
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.	108(2)	228-231	2018
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.	77	147-151	2018
Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K.	Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage choice to cause anemia.	Nat Immunol.	19	1059-1070	2018
Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H.	Five-aminolevulinic acid: New Approach for Congenital Sideroblastic Anemia.	Pediatr Int.	60	496-497	2018
Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Sendo N, Sendo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguti T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F.	Successful treatment with vitamin B6 for X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation.	Rinsho Ketsueki	29	401-406	2018
Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H.	A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia.	Haematologica	244	e188-e191	2018

Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H.	Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators.	Tohoku J Exp Med.	44	41-52	2018
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.			2018 [Epub ahead of print]
Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T.	Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplant.			2018 [Epub ahead of print]
Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group.	Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation.	Blood Adv.	2(15)	1901-1913	2018
Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y.	Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells?	Br J Haematol.			2018 [Epub ahead of print]

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.	108(3)	306-311	2018
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.			2018 [Epub ahead of print]
Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M.	Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency.	J Lipid Res.	59(12)	2413-2420	2018
Kamatani N, Furihata K, Taniguchi A, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Kanno H.	In vitro enhancement of ATP in human erythrocytes from a healthy subject and two patients with thalassemia and hemoglobinopathy.	Gout and Nucleic Acid Metabolism	42(1)	59-64	2018
井島廣子, 古賀正史, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭.	HbA1cが偽低値をしめしたエノラーゼ、異常症合併2型糖尿病の1例.	Diabetes Journal	46(1)	30-34	2018
van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R.	Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency.	Haematologica	103(2)	e82-e86	2018
槍澤大樹, 小林良輔, 磯合綾子, 小野寺博和, 松野義弘, 加藤道夫, 菅野仁.	自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性.	日本輸血細胞治療学会誌	645	631-640	2018
Abe T, Ooka M, Kawasumi R, Miyata K, Takata M, Hirota K, Branzei D.	Warsaw Breakage Syndrome DDX11 helicase acts jointly with RAD17 in the repair of bulky lesions and replication through abasic sites.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(33)	8412-8417	2018

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 and Yabe H. Associations of complementation group.	ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia.	Ann Hematol.	98(2)	271-280	2018
Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS.	Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2.	Mol Cell.	71		2018
Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H,	Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes.	Nucleic Acids Res.	46(6)	2932-2944	2018
高田穰.	ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3の同定とその機能解析.	医学の歩み	TOPICS 266(6/7)	545-546	2018
稲野将二郎, 高田穰.	ファンconi貧血の新規原因遺伝子RFWD3/FANCD2の機能解析から明らかになった相同組換え反応制御機構.	生化学	90(3)	371-380	2018
Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S.	Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	65(7)	e27017	2018
大賀正一, 石村匡崇, 槍澤大樹, 菅野仁	新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～.	日本産婦人科・新生児血液学会誌	27(2)	41-47	2018
Minakawa S, Matsuzaki Y, Terui K, Kayaba H, Sawamura D.	Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette-Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency.	J Dermatol.	45	e293-5	2018
照井君典.	貧血. 小児疾患の診断治療基準.	小児内科増刊号	50	70-1	2018

Kaneko K, Kubota Y, Nomura K, Hayashimoto H, Chida T, Yoshino N, Wayama M, Ogasawara K, Nakamura Y, Tooyama I, and Furuyama K.	Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing.	Exp Hematol.	65	57-68.e2	2018
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.	107	586-595	2018
Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Shiraishi Y, Ohki K, Okubo J, Park MJ, Sotomatsu M, Arakawa H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Adachi S, Taga T, Horibe K, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y.	RUNX1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia are associated with distinct genetic features and an inferior prognosis.	Blood	131	2266-2270	2018
Imamura T, Taga T, Takagi M, Kawasaki H, Koh K, Taki T, Adachi S, Manabe A, Ishida Y; Leukemia/Lymphoma Committee; Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO).	Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan.	Int J Hematol.	108	91-97	2018
Tomizawa D, Tanaka S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hiramatsu H, Kiyokawa N, Miyachi H, Horibe K, Saito AM, Taga T, Adachi S.	Evaluation of high-dose cytarabine in induction therapy for children with de novo acute myeloid leukemia: a study protocol of the Japan Children's Cancer Group Multi-Center Seamless Phase II-III Randomized Trial (JPLSG AML-12).	Jpn J Clin Oncol.	48	587-593	2018

Matsuo H, Yoshida K, Fukumura K, Nakatani K, Noguchi Y, Takasaki S, Noura M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Okada A, Nannya Y, Takeda J, Ueno H, Shiba N, Yamato G, Handa H, Ono Y, Hiramoto N, Ishikawa T, Usuki K, Ishiyama K, Miyawaki S, Itonaga H, Miyazaki Y, Kawamura M, Yamaguchi H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Kamikubo Y, Ogawa S, Adachi S.	Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia.	Blood Adv.	2	2879-2889	2018
Asano T, Okada S, Tsumura M, Yeh TW, Mitsui-Sekinaka K, Tsujita Y, Ichinose Y, Shimada A, Hashimoto K, Wada T, Imai K, Ohara O, Morio T, Nonoyama S, Kobayashi M.	Enhanced AKT Phosphorylation of Circulating B Cells in Patients With Activated PI3K δ Syndrome.	Frontier in Immunology	9	568	2018
Zhang SY, Clark NE, Freije CA, Pauwels E, Taggart AJ, Okada S, Mandel H, Garcia P, Ciancanelli MJ, Biran A, Lafaille FG, Tsumura M, Cobat A, Luo J, Volpi S, Zimmer B, Sakata S, Dinis A, Ohara O, Garcia Reino EJ, Dobbs K, Hasek M, Holloway SP, McCammon K, Hussong SA, DeRosa N, Van Skike CE, Katolik A, Lorenzo L, Hyodo M, Faria E, Halwani R, Fukuhara R, Smith GA, Galvan V, Damha MJ, Al-Muhsen S, Itan Y, Boeke JD, Notarangelo LD, Studer L, Kobayashi M, Diogo L, Fairbrother WG, Abel L, Rosenberg BR, Hart PJ, Etzioni A, Casanova JL.	Errors of RNA Lariat Metabolism in Humans with Brainstem Viral Infection.	Cell	172	952-965	2018
Yabushita T, Hiramoto N, Ono Y, Yoshioka S, Karakawa S, Kobayashi M, Ishikawa T	Adult-onset primary cyclic autoimmune neutropenia: a case report.	Transfusion	58	884-890	2018

<p>Leiding JW, Okada S, Hagin D, Abinun M, Shcherbina A, Balashov DN, Kim VHD, Ovadia A, Guthery SL, Pulsipher M, Lilic D, Devlin LA, Christie S, Depner M, Fuchs S, van Royen-Kerkhof A, Lindemans C, Petrovic A, Sullivan KE, Bunin N, Kilic SS, Arpaci F, Calle-Martin O, Martinez-Martinez L, Aldave JC, Kobayashi M, Ohkawa T, Imai K, Iguchi A, Roifman CM, Gennery AR, Slatter M, Ochs HD, Morio T, Torgerson TR.</p>	<p>Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium: Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 mutations.</p>	<p>Journal of Allergy & Clinical Immunology</p>	<p>141</p>	<p>704-717</p>	<p>2018</p>
<p>Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A, Kobayashi M, Imai K, Takagi M, Dybedal I, Haddock JA, Sansom DM, Lucena JM, Seidl M, Schmitt-Graeff A, Reiser V, Emmerich F, Frede N, Bulashevskaya A, Salzer U, Schubert D, Hayakawa S, Okada S, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzelkova L, Sumnik Z, Sediva A, Slatter M, Arkwright PD, Cant A, Lorenz HM, Giese T, Lougaris V, Plebani A, Price C, Sullivan KE, Moutschen M, Litzman J, Freiburger T, van de Veerdonk FL, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Speckmann C, Ehl S, Leichtner A, Blumberg R, Franke A, Snapper S, Zeissig S, Cunningham-Rundles C, Giulino-Roth L, Elemento O, Dückers G, Niehues T, Fronkova E, Kanderová V, Platt CD, Chou J, Chatila TA, Geha R, McDermott E, Bunn S, Kurzai M, Schulz A, Alsina L, Casals F, Deyà-Martinez A, Hambleton S, Kanegane H, Taskén K, Neth O, Grimbacher B.</p>	<p>Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects.</p>	<p>Journal of Allergy & Clinical Immunology</p>	<p>142</p>	<p>1932-1946</p>	<p>2018</p>

Mallick R, Jolles S, Kanegane H, Agbor-Tarh D, Rojavin M.	Treatment Satisfaction with Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients with Primary Immunodeficiency: a Pooled Analysis of Six Hizentra® Studies.	J Clin Immunol.	38(8)	886-897	2018
Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S, Yanagimachi M, Okano T, Mitsuiki N, Ueki M, Yamada M, Imai K, Takagi M, Agematsu K, Kanegane H, Morio T.	Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease.	Int J Hematol.	107(5)	610-614	2018
Okano T, Tsujita Y, Kanegane H, Mitsui-Sekinaka K, Tanita K, Miyamoto S, Yeh TW, Yamashita M, Terada N, Ogura Y, Takagi M, Imai K, Nonoyama S, Morio T.	Droplet Digital PCR-Based Chimerism Analysis for Primary Immunodeficiency Diseases.	J. Clin. Immunol.	38(3)	300-306	2018

平成31年 3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 敬



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 悦朗 ・ イトウ エツロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 弘前大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 弘前大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科 教授

（氏名・フリガナ） 張替 秀郎（ハリガエ ヒデオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田清

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 矢部 普正 (ヤベ ヒロマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

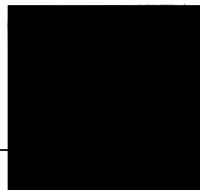
2019年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖路加国際大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福井 次矢



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 聖路加国際病院 医長
(氏名・フリガナ) 真部 淳 (マナベ アツシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究**

氏名 **門松 健治**

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・教授
(氏名・フリガナ) 高橋 義行・タカハシ ヨシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

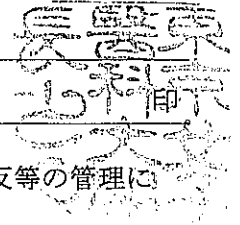
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉岡 俊正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部医学科 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 菅野 仁 ・ カンノ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	弘前大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 生命科学研究科長

氏名 垣塚 彰 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター・教授
（氏名・フリガナ） 高田 穰 （タカタ ミノル）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千春

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 大賀 正一 (オオガ ショウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 2 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 碩 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 小原 明・オハラ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本小児血液・がん学会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

日本小児血液・がん学会が実施した疫学統計データの提供を受けている。学会は独自に倫理審査を実施している

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 敬



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 照井 君典 ・ テルイ キミノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 弘前大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 弘前大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する口にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岩手医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 祖父江 憲治



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 古山 和道・フルヤマ カズミチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 経済的な利益関係がないため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 塩田 浩平 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部医学科・准教授
（氏名・フリガナ）多賀 崇・タガ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

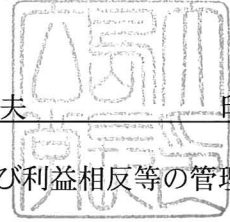
平成 31年 3月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯薬保健学研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 小林 正夫・コバヤシ マサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学、東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

(2018.12.21)

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡県立こども病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 坂本 喜三郎

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 血液腫瘍科 科長
(氏名・フリガナ) 渡邊 健一郎 ワタナベ ケンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡県立こども病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖之



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯学総合研究科 小児地域成育医療学講座・寄附講座教授
（氏名・フリガナ） 金兼 弘和（カネガネ ヒロカズ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部・准教授
（氏名・フリガナ）山口 博樹（ヤマグチ ヒロキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。