

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・

診断ガイドラインの確立に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和2年(2020)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

- 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・
 診断ガイドラインの確立に関する研究 1
 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 22
 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)
 小林 明恵 (弘前大学大学院医学研究科 大学院生)
- 2 . 遺伝性鉄芽球性貧血 26
 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 . FAの臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成 29
 矢部 普正 (東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 教授)
- 4 . CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成 33
 眞部 淳 (北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授)
- 5 . 先天性角化不全症の診療ガイドライン作成 35
 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 . 日本における先天性溶血性貧血の病型別頻度と
 脱水型遺伝性有口赤血球症 (遺伝性乾燥赤血球症) の迅速診断法確立 38
 菅野 仁 (東京女子医科大学 教授)
 小倉 浩美 (東京女子医科大学 非常勤講師)
 槍澤 大樹 (東京女子医科大学 講師)
 山本 俊至 (東京女子医科大学 教授)
- 7 . ファンコニ貧血の遺伝子解析 43
 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の診療ガイドラインの作成・疫学調査 47
 ~ 長期診断困難例の確定診断と治療選択に関して ~
 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)
 石村 匡崇 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教講師)
 白石 暁 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教)
 江口 克秀 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教)
- 9 . 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)

10 . 遺伝性鉄芽球性貧血における原因遺伝子の妥当性についての検討	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)	
11 . CDAのデータ管理、診断基準の確立	56
多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)	
12 . 先天性好中球減少症 新規SRP54欠損症の診断	58
小林 正夫 (国立大学法人広島大学 名誉教授)	
13 . 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 寄附講座教授)	
渡邊健一郎 (静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長)	
14 . 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）
総括研究報告書

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

研究代表者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）

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

本研究班で得られたデータをもとに、治療ガイドラインの小改訂を行った。さらに、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全のレジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成し、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼した。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部教授
真部 淳：北海道大学大学院医学研究院教授
高橋義行：名古屋大学大学院医学系研究科教授
菅野 仁：東京女子医科大学教授
高田 穰：京都大学放射線生物研究センター教授
大賀正一：九州大学大学院医学研究院教授
照井君典：弘前大学大学院医学研究科准教授
古山和道：岩手医科大学医学部教授
多賀 崇：滋賀医科大学医学部准教授
小林正夫：国立大学法人広島大学名誉教授
渡邊健一郎：静岡県立こども病院科長
金兼弘和：東京医科歯科大学寄附講座教授
山口博樹：日本医科大学医学部准教授

【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教
小林明恵：弘前大学大学院医学研究科大学院生
小倉浩美：東京女子医科大学非常勤講師
槍澤大樹：東京女子医科大学助教
山本俊至：東京女子医科大学教授
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教講師
白石 暁：九州大学大学院医学研究院助教
江口克秀：九州大学大学院医学研究院助教

A. 研究目的

本研究申請は、領域別Aの採択条件 に該当する。主要な先天性骨髄不全症には、ダイヤモンド・ブラックファン貧血(DBA)、ファンコニ貧血(FA)、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性赤血球形成異常症(CDA)、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群、先天性角化不全症、先天性好中球減少症の7疾患がある。平成26年度から発症数が少なく共通点の多いこれらの疾患の医療水準向上を効果的に進めるために、一つの研究班に統合し、厚労省難治性疾患政策研究班「先天性造血不全班」(伊藤班)として研究を推進してきた。その成果は、日本小児血液・がん学会認証の「先天性骨髄不全症診療ガイドライン」として同学会の書籍で出版した。DBAやCDAと臨床診断した症例の中に、遺伝子検査により先天性溶血性貧血(CHA)であった症例が複

数含まれていた。また、逆の症例も存在した。このため、CHAも本研究班の対象に加えることとした。本研究申請では、先行班研究を発展させ、「先天性骨髄不全症のレジストリ」を確立し、「原発性免疫不全研究班」(野々山班)とも連携し、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の作成を目指す。これまでの班研究により、DBAの新規原因遺伝子を同定し、その近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子TP53の活性化変異が原因で起こる「新たな先天性骨髄不全症」を発見した。さらに、FAの新規原因遺伝子FANCTの発見にも成功した。

しかし、DBAなどではまだ半数で原因遺伝子が不明である。このため、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、オミックス解析拠点(宮野班)、日本小児血液・がん学会の疾患登録事業や原発性免疫不全班とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行う。遺伝子診断を含めた中央診断を行い、正確な診断に基づいた疫学調査を行う。なお、次世代の研究者を育成するため、若手や女性研究者を研究協力者として研究班に積極的に参加させる。2019年度は、難病プラットフォーム(AMED 松田班)を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。2020~2021年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。

B. 研究方法

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い先天性骨髄不全症の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進する。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点(DBA(伊藤)、SA(張替)、FA(矢部・高田)、CDA(高橋・真部)、DC(高橋、山口)、SDS(渡邊)、SCN(小林)、CHA(菅野))は、疫学調査、臨床データおよび検体の収集、遺伝子診断のための既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当する。研究代表者(伊藤)が、DBAの研究を担当するととも

に研究全体を統括する。2019年度は、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全症のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。なお、各疾患拠点間でのガイドラインの書式、トランジションなどの情報の共有が図られるように研究を推進する。2020～2021年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。得られた最新の成果は、難病情報センターのホームページや書籍などを通じて国民に広く公表する。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

2019年度

1) レジストリ構築

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

2) 疫学調査

2019年度は、先天性骨髄不全の8疾患について成人例も含めた疫学調査を行い、詳細な疫学情報を収集する（大賀、張替、矢部、多賀、真部、高橋、渡邊、小林、菅野）。なお、疫学調査は疫学専門家（研究協力者）から助言をいただきながら推進する（弘前大学COI拠点長 中路重之）。

3) 中央診断

先天性骨髄不全症の疑い例が発生すると日本小児血液・がん学会の登録システムを用いて疾患登録が行われる。先天性骨髄不全症が強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な診断（3）、4）を行う。DBA（伊藤）、SA（張替）、FA（矢部・高田）、CDA（高橋・真部）、DC（高橋、山口）、SDS（渡邊）、SCN（小林）、CHA（菅野）。

4) バイオマーカーによるスクリーニング

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

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

5) 遺伝子診断

遺伝子診断のため、既知の原因遺伝子の解析を直接シーケンス法あるいはターゲット・シーケンス法で、各疾患の解析拠点において行う。（各研究拠点）。既知の原因遺伝子が同定できない場合は、オミックス解析拠点で、エクソーム・シーケンスなどの網羅的遺伝子解析を行う。

6) 収集された情報をもとに、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、より多くのエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類、診断・治療ガイドラインの改正を行う。なお、策定される治療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコルを含む実用的なものを策定する（伊藤、張替、大賀、真部、矢部、渡邊、小林、高橋）

（倫理面への配慮）

日本小児血液・がん学会として行う疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として、すでに学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報の守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。中央診断事業についても、患者検体の匿名化を図る。検体の採取にあたっては患者および家族から事前に十分な説明を行い、文書による同意を得る。各疾患の遺伝子解析についてはヒトゲノム、遺伝子解析研究指針に従い、患者および家族に事前に十分な説明を行い、文書による同意を得たのち連結可能匿名検体として研究を遂行する。患者および家族に対して不利益が生じる場合には、いつでも同意の撤回は可能である。既知の責任遺伝子に関しては、すべての当該遺伝子解析施設の倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

1) 疫学調査

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

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

難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成し、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼した。症例の登録は、症例数の最も多いDBAから開始する予定で、これまでに約70施設から参加の意向が得られた。

2) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例15名の遺伝子診断を行い、8例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 4例、*RPS26* 2例、*RPL5* 1例、*RPS17* 1例）を同定した。これまでに215例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因となるRP遺伝子変異を見出した症例数は、127例（59.1%）となった。

b. FA

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

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

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

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

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

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

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

c. SA

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

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

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

d. CDA

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

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

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

e. DC

さまざまな先天性造血不全症を疑った患者 (n=760例) に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果として、DC 17例 (TINF2 10例、TERT 4例、DKC1 2例、TERC 1例) を遺伝子診断し得た。17例のうち、末梢血Flow-FISH法による血球テロメア長を測定した12例中11例でテロメア長の短縮を認めた。

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

f. SDS

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

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

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

g. CN

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

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

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

h. CHA

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

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

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

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

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

DHS_tの診断は臨床像、血液所見および溶血性貧

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

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

D. 考察

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。しかし、まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、全体像が明らかではない。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

しいと考えられた。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E . 結論

正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行い、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。遺伝性骨髄不全の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断、遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

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

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

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

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

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

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

本年度は、研究班で得られたデータをもとに、診断ガイドラインの小改訂を行った。診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医が先天性骨髄不全症を認知することによって、さらに多くの患者が同定され、早期治療介入によって予後の改善につながる可能性が示唆される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
- 2) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647. [Epub ahead of print]
- 3) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanazaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer**. 2019 Oct 13. doi: 10.1002/gcc.22816. [Epub ahead of

print]

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

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

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

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

- Chest.** 2019;156(2):357-366. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.011.
- 45) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochem.** 2019 Jun 1;165(6):465-470.
- 46) 勝木陽子, 高田穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム. **遺伝子医学** 2019;30:69-75.
- 47) 森美奈子, 岡本祐介, 高田穰. 【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update】ファンconi貧血の分子病態. **血液内科** 2019;79(2):140-146.
- 48) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 第 80 回日本血液学会学術集会 Symposium 5. **臨床血液** 2019;60(6):691-701.
- 49) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr.** 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 50) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol.** 2019;39(3):264-266.
- 51) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.
- 52) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 53) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol.** 2019;60(4):382-338.
- 54) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群 (第3版) - その他の内分泌疾患を含めて -】□. 低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 7. Fanconi貧血. **別冊内分泌症候群** □ 2019:430-434.
- 55) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因. **臨床血液** 2019;60(6):702-707.
- 56) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67:e28188.
- 57) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2020;26(5):902-910. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.
- 58) Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T. Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities. **Pediatr Blood Cancer.** 2019;66:e27942.
- 59) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E.

- Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int.** 2019;61:315-317.
- 60) Kubo K, Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Ikeda F, Ito T, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Ito E. Comprehensive genetic analyses of relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. **弘前医学** 2019;70:13-23.
- 61) 照井君典, 伊藤悦朗. ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍. **血液内科** 2019;79:290-296.
- 62) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS one.** 2020 (in press).
- 63) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020;32:259-272.
- 64) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematology Reports.** 2020 (in press)
- 65) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019;109:491-498.
- 66) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant.** 2019;54:1227-1236.
- 67) 小林正夫. 【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念. **小児科** 2019;60:1235-1239.
- 68) 小林正夫. 【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症. **血液内科** 2019;79:277-283.
- 69) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. **Int J Hematol.** 2020 Jan;111(1):137-148.
- 70) Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. **Int J Hematol.** 2019 Apr;109(4):382-389.
- 71) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol.** (in press)
- 72) 杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克. 先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例. **日呼吸誌** 2020;9:128-131.
2. 学会発表
- 1) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S,

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

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

雑誌 2019;123:492.

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

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

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

G . 健康危険情報

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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）
小林明恵（弘前大学大学院医学研究科 大学院生）

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19種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国のDBA患者の約40%は原因遺伝子が不明である。本年度も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15例中8例（60%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに215例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、127例（59.1%）に原因となるRP遺伝子変異を見出した。本年度は、2000～2018年の間に、我々が遺伝子診断を行ったDBA患者（165名）の追跡調査を行った。その結果、27例が造血幹細胞移植を受けていたことが明らかになった。3年全生存率は95.2%、3年無治療生存率は88.4%と極めて治療成績が良好であった。さらに、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置の間で治療成績に有意差が認められなかった。本年度の後方視的調査により、DBAの移植前処置に関する貴重なデータが集積された。これらのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の小改訂を行った。また、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進めた。

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19種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 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、オミックス解析拠点（宮野班）日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業や原発性免疫不全班とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行うことである。本年度は、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全

症候群のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。2020～2021年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全症候群の実態把握を行い、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、解析を行った。

C . 研究結果

新規症例15名の遺伝子診断を行い、8例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 4例、*RPS26* 2例、*RPL5* 1例、*RPS17* 1例) を同定した。これまでに215例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因となるRP遺伝子変異を見出した症例数は、127例 (59.1%) となった。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治療ガイドラインの小改訂を行った。

本年度は、2000年～2018年までに遺伝子診断を行った186名のDBA患者の主治医にアンケート調査を行い、165名 (88.7%) について回答が得られた。同種造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた時の平均年齢は3.6歳で、HSCT後の平均経過観察期間は40ヶ月であった。幹細胞ソースは、骨髄血が25例 (HLA一致同胞 $n = 5$ 、HLA不一致血縁者 $n = 2$ 、HLA一致非血縁者 $n = 12$ 、HLA不一致非血縁者 $n = 6$)、臍帯血 (HLA不一致非血縁者) が2例であった。前処置は、骨髄破壊的 (MAC) が12例で、強度減弱 (RIC) が15例であった。RICのうち、ブスルファンを含むものは2例のみであった。移植を受けた27例全例で生着が得られ、25例は治療が不要となった。MACで移植を受けた3症例で、肝中心静脈閉塞症を合併した。3年全生存率 (OS) は95.2%、3年無治療生存率 (FFS) は88.4%と極めて治療成績は良好であった。さらに、MACとRICの間で治療成績に有意差を認めなかった。

難病プラットフォーム (AMED 松田班) を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全のレジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成し、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼した。

D . 考察

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。しかし、まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、全体像が明らかではない。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

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

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。

本年度の疫学調査により、DBAに対する移植前処置に関する貴重なデータが集積された。最適な移植前処置を検討するための重要なデータが集積しつつある。

本研究班の成果にもとに診療ガイドラインの小改訂を行った。

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*. 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
- 2) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N,

- Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2019. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647. [Epub ahead of print]
- 3) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer.** 2019 Oct 13. doi: 10.1002/gcc.22816. [Epub ahead of print]
 - 4) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer.** 2019:e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
 - 5) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.
 - 6) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci.** 2019;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
 - 7) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019;8(11):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
 - 8) Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. **Cancer Cell.** 2019;36(2):123-138.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007.
 - 9) Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E. MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis. **J Cardiol Cases.** 2019;19(4):140-143. doi: 10.1016/j.jccase.2018.12.017.
 - 10) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic

anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019;73:25-37 2019;73:2.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.

2. 学会発表

- 1) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, to E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, M. Saito A, Adachi S, Tomizawa D: Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant *GATA1* are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting**(2019 年 12 月 7-10 日 ,米国・オーランド). (ポスター)
- 2) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Toki T, Ito E. *BRAF^{V600E}-POSITIVE PRECURSORS AS MOLECULAR MARKERS OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS*. **The 35th Annual Meeting of the Histiocyte Society** (2019 年 11 月 3-5 日 ,米国・メンフィス). (ポスター)

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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性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 1 例の新規症例が登録され、現在解析を進めている。

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性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

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

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

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。その他に同定された変異はSLC25A38遺伝子とミトコンドリアDNA欠損のみであり、HSPA9変異は含まれない。今回認めたHSPA9変異が真に遺伝性鉄芽球性貧血発症に寄与するかどうか、さらなる検証が必要にな

るが、本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうるかもしれない。

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、先天性骨髄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) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma. **Tohoku J Exp Med.** 2019;249:19-28.
- 2) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626.
- 3) Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H. Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis. **J Infect Chemother.** 2020 Feb;26(2):292-295.
- 4) Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review. **Mod Rheumatol.** 2019 Oct;30:1-2.
- 5) Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H. BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1? **Leuk Lymphoma.** 2020;61(5):1265-1267.
- 6) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H. Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series. **Int J Hematol.** 2020;111(5):667-672.
- 7) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab. **Leuk Lymphoma.** 2020 Jan;21:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1713322. [Epub ahead of print]
- 8) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. **Nat Commun.** 2020 Mar 9;11(1):1253.

2. 学会発表

- 1) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Saito K, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Proteomic analysis of mitochondrial membrane protein FAM210B in erythroid cells. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)
- 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Nakamura Y, Harigae H. Molecular Characterization and Novel Therapeutic Strategy for X-linked Sideroblastic Anemia Associated with ALAS2 Missense Variants. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)
- 3) Fujiwara T, Suzuki C, Ochi T, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of

congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defects: How do defects in iron-sulfur cluster metabolism lead to ring sideroblast formation? **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)

- 4) Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CONGENITAL SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 8th International Bioiron Society**(2019年5月5-10日, ドイツ・ハイデルベルグ).(ポスター)
- 5) Fujiwara T, Saito K, Harigae H. (シンポジウム) Ring sideroblast and iron metabolism. **第81回日本血液学会学術集会** (2019年10月11-13日, 東京).
- 6) 藤原亨, 張替秀郎. 先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子に関する疫学調査. **第37回日本染色体遺伝子検査学会**(2019年11月16日 仙台).

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

FA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先端医療科学 教授）

研究要旨：日本人ファンconi貧血患者 117 例のうち、113 例の責任遺伝子、213 の変異アリルを同定し、骨髄異形成症候群および白血病の危険因子や固形がんの発症を含めた臨床病態を解析し論文化した。また海外との共同研究で、インドなど南アジアで FANCL が多いことを示し、遺伝子変異の地域性・民族性の差違を明らかにした。移植後の口腔・食道がんの防止のため、VMAT を用いて被曝量を 0.6Gy まで減量した前処置を開発した。平成 31 年 3 月までの研究成果を基に診療の参照ガイドを改訂した。

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、固形がんなど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臨床症状とあわせてFAのスクリーニングを行い、FA遺伝子については、名古屋大学のターゲットシーケンスの結果に基づき、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室による解析を加えて検討された。以上で、同定されなかった例では全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臨床病態との関連を検討した。国際的にはインドとの共同研究で、南アジアに多い変異の同定と臨床病態との関連を検討した。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い、将来の口腔・食道がんの防止として、VMAT（Volumetric modulated arc therapy）を用いて当該部位の被曝量を0.6Gyまで減量した前処置を試みた。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coni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

117例の日本人FA患者の原因遺伝子の解析を進め、最終的に113例の原因遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定し、FANCAが58%、FANCGが25%とこの両方で全体の80%を占め、3番目はFANCBであった。原因遺伝子と表現型との関連では、FA-G患者はFA-A患者に比べて骨髄不全の発症時期が早いことが判明し、これがさらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型によって修飾されていた。また、先天性の形成異常との関連では、重症のFACTERL-H異常が、詳細な臨床情報のある108例中10例に認められ、特にFA-B、FA-Iの患者で重症であった。我が国では稀なFANCLがインドなど南アジアに多いことが明らかになったが、臨床病態には大きな差違は認めなかった。

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

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

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し、その結果として、我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。効率的な遺伝子診断のためには今回得られた疫学情報は極めて有用であり、診断コストや人的資源の削減にも役立つものである。また、民族性の違いの可能性も明らかになり、今後の国際共同研究に重要な情報を提供することができる。

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

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol.** 2020;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. PMID: 32108331.
- 2) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Hum Mutat.** 2020;41(1):122-128.
- 3) Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
- 4) Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. **Int J Hematol.** 2019;110:364-369. doi:

- 10.1007/s12185-019-02686-y. PMID: 31187438.
- 5) Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Life Sci Alliance**. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185.
 - 6) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020;105(4):1166-1167.
 - 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;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
 - 8) 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.
 - 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;41(6):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.
 - 10) 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.
 - 11) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant**. 2019 Sep;54(9):1489-1498. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0.
 - 12) 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]
2. 学会発表
 - 1) Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. **The 5th International Forum of Lysosomal Disorders**(2019年7月11-13日, 東京) .
 - 2) 矢部普正, 小池隆志, 大坪慶輔, 今井枝理, 森本克, 望月博之, 加藤俊一, 矢部みはる .

先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 .
第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10
月24-26日, 秋田).

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授）

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い。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しながら、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と診断された症例について、エクソーム解析を行い検討したが、*CDAN1*以外の遺伝子異変は同定されなかった。

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な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。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDAN1*、*C15ORF41*（I型）、*SEC23B*（II型）、*KIF23*（III型）、*KLF1*（IV型）、*GATA1*（亜型）の変異が報告されているが、それぞれの症例数が極めて少ないため、国内における状況は明らかでない。なお、最近、*SEC23B*が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。この遺伝子変異の国内での報告例はないが、今後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, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. **Leukemia Lymphoma** 2020. (in press)
- 2) 真部淳 .小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点 . **臨床血液** 2020. (in press)
- 3) 平林真介, 真部淳 .小児がんと家族性腫瘍 . **家族性腫瘍** 2019;19:28-31.

2. 学会発表

- 1) Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S. Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. **第61回日本小児血液・がん学会**(2019年11月14-16日, 広島) .
- 2) 水城和義, 平林真介, 長谷川大輔, 山本俊亮, 山本薫, 足洗美穂, 小野林太郎, 細谷要介, 鈴木美慧, 松本公宏, 川口裕之, 真部淳 .Germline GATA2変位を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) の1例 . 53変異と造血器腫瘍 . **第11回日本血液学会関東甲信越地方会**(2019年7月27日, 日光) .

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

先天性角化不全症の診療ガイドライン作成

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）で行った。また、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、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。結果として、血液疾患760例に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施し、先天性角化不全症（DC）17例（*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 2例、*TERC* 1例）を遺伝子診断した。これらの結果をもとに、DCにおける診断のフローチャートを作成した。中央診断、および遺伝子診断を行うことにより、先天性造血不全症の診断精度が上昇すると考えられる。

A．研究目的

先天性角化不全症(Dyskeratosis congenita; DC)は、テロメア長の維持機能に關与する遺伝子群の変異により発症する先天性造血不全症の一つである。疾患の原因となる主なメカニズムは、テロメラゼ-shelterin複合体をコードする遺伝子の変異に起因する異常なテロメア短縮である。現在までに、DCの原因遺伝子としてテロメア長の維持に關わる*DKC1*、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOPI10*、*TINF2*、*CTC1*、*NHP2*、*WRAP53*、*ACD*、*PARN*などの遺伝子変異が報告されている。しかしながら、未だ原因遺伝子が明らかでない患者が約30%に存在する。

一部のDC症例は、古典的症状のほかに、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例までさまざまな臨床像（不全型DC）を示し、再生不良性貧血との鑑別が難しい場合がある。

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、包括的に登録するとともに、DCの原因遺伝子の探索を行った。

B．研究方法

名古屋大学小児科に中央診断の事務局を設置し、再生不良性貧血(AA)、骨髄異形成症候群(MDS)、

あるいは先天性造血不全症候群(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。中央診断およびそれに伴う検査については患者、または保護者の同意を取得した後に行うこととした。

骨髄・末梢血塗抹標本のレビューは、名古屋大学小児科と聖路加国際病院小児科で施行した。特徴的な身体的異常、骨髄不全、家族歴などからDCが疑われる場合には、末梢血を用いてFlow-FISH法による血球テロメア長測定を行った。

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、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。

研究にあたっては個人情報守秘を厳守し、文書による同意を得た上で研究を遂行した。

C．研究結果

さまざまな先天性造血不全症を疑った患者(n=760例)に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果として、DC 17例(*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 2例、*TERC* 1例)を

遺伝子診断し得た。17例のうち、末梢血Flow-FISH法による血球テロメア長を測定した12例中11例でテロメア長の短縮を認めた。

これらの結果をもとに、DCにおける診断のフローチャートを作成した。

D．考察

骨髄不全症を合併した先天角化不全症では、再生不良性貧血、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。

骨髄不全症や特徴的な臨床所見を認める時に、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を行い、DC関連遺伝子を検索する。また、テロメア長短縮を認めないが、臨床的に否定することが困難な場合には遺伝子解析を行うことが望ましいと考えられた。

E．結論

先天性角化不全症を含め、先天性造血不全症の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断による塗沫標本の評価、および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.** 2019 Jun;56(6):388-395. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487.
- 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, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation

Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2019 Oct;187(2):227-237. doi: 10.1111/bjh.16055.

- 3) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4.
2. 学会発表
 - 1) Narita A, Zhu X, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S on behalf of Aplastic Anemia Working Party of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Randomized Trial of Two Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia. **The 10th JSH International Symposium 2019** (2019年5月17-18日, 伊勢)。(口頭)
 - 2) 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行。エルトロンボパグ投与により輸血依存から離脱しえた先天性角化不全症の一例。第61回日本小児血液・がん学会学術集会(2019年11月14-16日, 広島)。(口頭)
 - 3) 川島希, 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行。ファンconi 貧血診断における次世代シーケンス解析とFANCD2機能解析の統合の意義。第61回日本小児血液・がん学会学術集会(2019年11月14-16日, 広島)。(口頭)
 - 4) Muramatsu H, Hamada M, Okuno Y, Wakamatsu M, Taniguchi R, Narita K, Miwata S, Kitazawa H,

Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Narita, A, Nishio N, Kojima S, Ogi T, Takahashi Y. 遺伝性造血不全症候群に対する全エクソーム解析．第61回日本小児血液・がん学会学術集会（2019年11月14-16日，広島）．（口頭）

- 5) 三輪田俊介，成田敦，今屋雅之，山森彩子，吉田太郎，若松学，成田幸太郎，北澤宏展，濱田太立，市川大輔，谷口理恵子，西川英里，川島希，奥野友介，村松秀城，西尾博信，小島勢二，高橋義行．先天性骨髓不全症におけるテロミア長測定の有用性．第61回日本小児血液・がん学会学術集会（2019年11月14-16日，広島）．（口頭）
- 6) Narita A, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 再生不良性貧血における血漿中ウサギATG血中濃度と免疫抑制療法反応率の関連性．第61回日本小児血液・がん学会学術集会（2019年11月14-16日，広島）．（口頭）

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

日本における先天性溶血性貧血の病型別頻度と 脱水型遺伝性有口赤血球症（遺伝性乾燥赤血球症）の迅速診断法確立

研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学 教授）
研究協力者 小倉浩美（東京女子医科大学 非常勤講師）
槍澤大樹（東京女子医科大学 講師）
山本俊至（東京女子医科大学 教授）

研究要旨：2014 から 2019 年の 5 年間に溶血性貧血 319 例を解析し、全体の 72.1% に病型を確定した。遺伝性球状赤血球症が 34.5%、脱水型遺伝性有口赤血球症（DHS_t）が 7.5%、次いでグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症の順で頻度が多いことがわかった。遺伝子パネル検査の導入により赤血球膜・酵素の複合異常症例も同定可能になった。DHS_t 症例は輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症例が男性例に多く、特に *PIEZO1* 変異例では脾臓摘出術後の重篤な静脈血栓症が惹起するため、今後溶血性貧血の鑑別診断において必ず DHS_t の可能性を否定する必要があると考えられた。

A．研究目的

先天性溶血性貧血は主として赤血球膜、酵素およびヘモグロビンの異常によって赤血球寿命が短縮することで発症する単一遺伝子疾患である。厚生労働省平成10年度疫学調査班（大野班）による調査研究では1998（平成10）年までに発症した溶血性貧血397症例を対象にした場合、先天性は66例（16.6%）となっているが、0～9歳に発症した先天性溶血性貧血は一例も登録されていなかった。2004～2008年に東京女子医大で解析した先天性溶血性貧血症例全182例のうち72%が0～9歳で発症しており、日本小児血液・がん学会が2016年5月にまとめた2012～2014年の溶血性貧血登録数では、病型が確定した先天性溶血性貧血症例は毎年平均70例余りとなっている。本研究では、先天性溶血性貧血の病因別症例数を解析し、国内で2番目に高頻度であることが明らかになった脱水型遺伝性有口赤血球症（DHS_t）の迅速診断方法の臨床的有用性について報告する。

B．研究方法

図1 先天性溶血性貧血の診断フローチャート

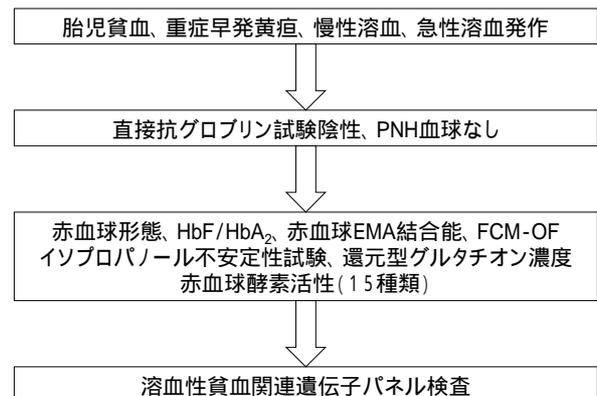


図1に先天性溶血性貧血の診断フローチャートを示す。直接抗グロブリン試験で抗赤血球自己抗体を認めず、CD55/CD59二重陰性赤血球の増加が無い場合、図の流れにしたがって溶血性貧血関連特殊検査を実施する。赤血球膜異常症、酵素異常症の確定診断および生化学的・細胞生物学的な諸検査にて病型診断が困難であった症例に関しては、表1の標的遺伝子に関するTarget-captured sequencing（TCS）解析を実施した。

表1 溶血性貧血関連74遺伝子パネル

1	ADA	20	SPTA1	39	TFR2	58	PIGA
2	ALDOA	21	SPTB	40	SLC40A1	59	UGT1A1
3	AK1	22	ANK1	41	FTH1	60	ABCG8
4	ENO1	23	GYPC	42	ADAMTS13	61	ATP7A
5	G6PD	24	EPB41	43	C3	62	ATP7B
6	GPI	25	STOM	44	CD46	63	GATA1
7	GPX1	26	RHAG	45	CFH	64	ADORA2B
8	GSR	27	PIEZO1	46	CFI	65	ULK1
9	GSS	28	SLC2A1	47	CFHR1	66	BECN1
10	GCLC	29	KCNN4	48	CFHR3	67	PIK3C3
11	HK1	30	ABCG5	49	CFB	68	AMBRA1
12	NT5C3A	31	SEC23B	50	THBD	69	PRKAA1
13	PFKM	32	CDAN1	51	CFHR2	70	ATG9A
14	PGD	33	C15orf41	52	CFHR4	71	TBC1D5
15	PGK1	34	KLF1	53	CFHR5	72	BNIP3L
16	PKLR	35	KIF23	54	DGKE	73	BNIP3
17	TP11	36	HFE	55	PLG	74	FUNDC1
18	EPB42	37	HFE2	56	ATP11C		
19	SLC4A1	38	HAMP	57	COL4A1		

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て解析を行った(承認番号284D)。

C. 研究結果

表2に2014から2019年の5年間における東京女子医科大学での溶血性貧血病因解析結果を示す。合計319例を解析し、全体の72.1%に病型を推定し得た。次世代型シーケンサー(NGS)を用いた解析では複数の病因遺伝子変異が同定出来た例があり、赤血球酵素(エノラーゼ)異常症として経過観察していた症例のNGS解析で脱水型遺伝性有口赤血球症(DHSt)の既知遺伝子変異が確認された例を経験した(1)。

表2 過去5年間で検討した先天性溶血性貧血症例の病型別症例数

		2015	2016	2017	2018	2019	合計	病型別頻度
酵素異常症	G6PD	6	5	4	2	4	21	6.6%
	PK	2	0	0	0	3	5	1.6%
	GPI	0	0	1	1	0	2	0.6%
	その他	0	2	0	0	0	2	0.6%
膜異常	HS	16	30	17	24	23	110	34.5%
	HE	0	6	0	2	2	10	3.1%
	HPP	0	1	0	0	0	1	0.3%
	HSst	1	4	7	5	7	24	7.5%
	その他	8	4	3	1	4	20	6.3%
Hb異常症	0	5	3	3	0	11	3.4%	
CDA	1	0	0	0	0	1	0.3%	
酵素・Hb複合異常	0	1	0	0	0	1	0.3%	
酵素・膜複合異常	3	0	1	1	1	6	1.9%	
その他	5	2	5	1	3	16	5.0%	
診断未確定	22	20	16	13	18	89	27.9%	
合計		64	80	57	53	65	319	

G6PD: グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症
 PK: ビルビン酸キナーゼ欠乏性貧血
 GPI: グルコースリン酸イソメラーゼ異常症
 HE: 遺伝性楕円赤血球症
 HPP: 遺伝性熱変形赤血球症
 HSst: 遺伝性有口赤血球症
 Hb異常症: 不安定ヘモグロビン症、サラセミア
 CDA: 先天性赤血球形成異常性貧血

5年間で検討した先天性溶血性貧血の病型では、遺伝性球状赤血球症(HS)が最も多く、全体の34.5%を占めていたが、平成10年度報告の71.0%に比べて比率の減少が明らかであった。全体で二番目に高頻度であった病型は脱水型遺伝性有口赤血球症(別名 遺伝性乾燥赤血球症(DHStまたはHx))であり、2012-3年に本症の原因遺伝子が確定したことにより遺伝子解析による診断が可能になったことが背景にあると考えられた(2,3)。前述の平成10年度報告では赤血球酵素異常症、ヘモグロビン異常症がそれぞれ5.9%、4.3%を占めていたが、今回の調査では9.4%、3.4%と全体に対する病型頻度では赤血球酵素異常症の割合が上昇していた。まとめるとDHStは全体、膜異常症の両方で二番目に頻度の高い病型であることが判明した。

表3 1歳未満と1歳以上症例の病型別頻度比較

	1歳以上		1歳未満	
G6PD	18	8.0%	3	3.2%
PK	4	1.8%	1	1.1%
HS	86	38.2%	24	25.5%
HE	8	3.6%	2	2.1%
HSst	24	10.7%	0	0.0%
Hb	12	5.3%	2	2.1%
診断未確定	42	18.7%	47	50.0%
その他	31	13.8%	15	16.0%
合計	225		94	

現在の病型診断システムにおいて診断未確定例は全体の28%程度であるが、検査実施時年齢で1歳未満と1歳以上に分けると、1歳以上では診断未確定例は18.7%、1歳未満では50%に及んでいた(表3)。1歳未満例の一部は新生児期に濃縮赤血球、破碎赤血球、奇形赤血球などの明らかな赤血球形態異常を認め、生後6ヶ月以降に自然軽快する例が含まれている。臨床像、赤血球形態から乳児濃縮赤血球症(infantile pyknocytosis; IP)に類似した病態が考えられた。

表4にDHSt症例の臨床データをまとめた。上から年齢別に並べ、男性例の行はブルーで示した。貧血は軽度ないし中等度であるが、男性例では20歳代から高フェリチン血症を呈して、ヘモクロマトーシス発症が示唆されており、最近海外から発表された総説(4)と同様の傾向を認めた。自験例のなかには2型糖尿病、不妊症などヘモクロマトー

シスによる臓器障害が診断の結果となった例やヘモクロマトーシスによる死亡事例が含まれている。

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

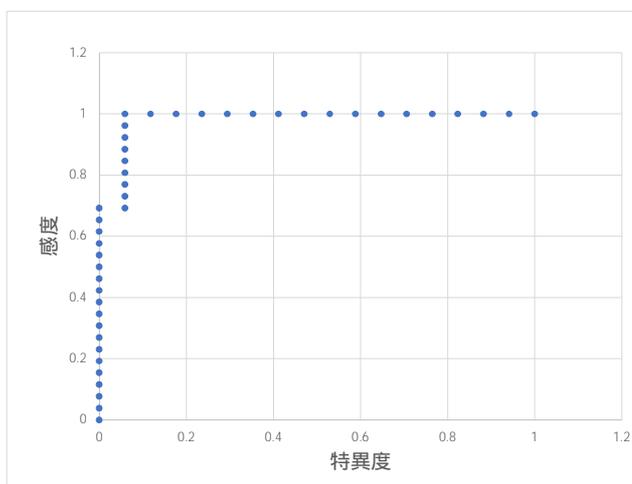
表4 DHS_t症例の臨床像、血液・生化学検査データ

性別	診断時年齢	輸血型	Hb g/dL	Ret %	RPI	I-Bil mg/dL	LDH IU/L	Ferritin ng/mL	HbA1c %	
1	M	7	1ヶ月時	10.1	6.4	2.7	4.8	239	87.1	-
2	F	14	交換輸血	10.7	23.9	11.3	6.3	191	-	-
3	F	16	6歳時	11.0	6.7	3.2	6.7	142	305.1	-
4	F	19	-	15.6	13.8	14.9	0.9	144	108.7	4.1
5	F	22	-	10.4	9.6	4.7	4.5	219	158	-
6	M	28	25歳時	10.1	11.5	4.9	6.8	175	1663	-
7	F	32	4歳時	10.4	11.2	5.6	4.3	138	1450	-
8	M	39	輸血依存	8.4	12.6	3.4	15.7	284	2537.3	4.8
9	F	42	-	12.8	5.5	3.2	0.3	NT	8.1	4.7
10	M	69	59歳時	13.5	7.1	5.9	2.6	157	649.5	3.6

RPI: 網赤血球産生指数 (RPI) ; 網赤血球 (%) * 患者Ht / 正常Ht (40) * 1 / 網赤血球成熟日数
 正常: 1, AIHA (中央値): 2.8, 無効造血: 2未満

DHS_tの診断は臨床像、血液所見および表1に示した溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いたTCS解析結果を総合して判断することが肝要であるが、TCS解析データ解析は時間が掛かり、特に新規の塩基変化が検出された場合、その臨床的意義付けはしばしば困難である(1)。我々はこの数年間、患者赤血球を用いた定量的浸透圧脆弱性試験(FCM-OF)がDHS_t症例の鑑別に有用であることを示してきた。今回DHS_t33症例に対してFCM-OFにおける残存赤血球率(%RRC)を正常対照と比較し、2群のExact Wilcoxon rank sum testを行った結果、(p-value = 0.004662)、AUC=0.9819、Cut-off値87.7~98.4)と有意な結果を得た(図2)。

図2 ROC曲線 DHS_t vs 正常対照



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

D. 考察

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

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

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

よるヘモクロマトーシスのみが適応が認められている経口鉄キレート剤が使用出来ない状況がある。

E . 結論

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

【参考文献】

- 1: 槍澤大樹, 他. 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. 臨床血液 59:1497, 2018.
- 2: Zarychanski R, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 2012;120:1908-1915.
- 3: Albuissou J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. *Nat Commun*. 2013;4:1884.
- 4: Picard V, et al. Clinical and biological features in *PIEZO1*-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019;104:1554-1564.
- 5: Andolfo I, et al. Gain-of-function mutations in *PIEZO1* directly impair hepatic iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway. *Am J Hematol*. 2020;95:188-197.
- 6: Llaudet-Planas E, et al. Osmotic gradient ektacytometry: A valuable screening test for hereditary spherocytosis and other red blood cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:94-102.
- 7: Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant. *Clin Lab*. 2020;66(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190625.
- 2) Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. *Haematologica*. 2019;105:e190-e193.
- 3) 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.
- 4) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between *SLCO1B1* rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. *Pharmacogenomics* 2019;20:353-365.
- 5) Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019;94:149-161.
- 6) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel *ZBTB20* mutation. *Am J Med Genet A*. 2020;182:521-526.
- 7) 羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant. *Clin Lab*.

岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明. 遺伝性メトヘモグロビン血症I型の兄弟例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123: 861-865.

2. 学会発表

- 1) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解明. **日本人類遺伝学会第64回大会** (2019年11月6-9日, 長崎).
- 2) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによるATP増強. **第52回日本痛風・核酸代謝学会総会** (2019年2月14-15日, 東京). **痛風と尿酸・核酸** 2019;43:82-83.
- 3) 菅野仁. 難病血液疾患の病態、診断、治療(輸血を含む)溶血性貧血. **第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019年5月23-25日, 熊本). **日本輸血細胞治療学会誌** 2019;65: 289.
- 4) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷諭美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の2例. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19-21日, 金沢). **日本小児科学会雑誌** 2019;123:493.
- 5) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2歳以降に輸血依存性になった赤芽球癆の1例. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19-21日, 金沢). **日本小児科学会雑誌** 2019;123:492.
- 6) Nishimura A, Miyakawa Y, Murakoshi M, Shimbo A, Ishiguro R, Kajiwara M, Shibuya A, Ogura H, Kanno H, Koh K, Minosaki Y, Nishioka M, Shimohira M. A case of hereditary spherocytosis with *ANK1* mutation and *SLC4A1* variant with persistent severe anemia. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14-16日, 広島). **日本小児血液・がん学会雑誌** 2019;56:280.

- 7) Bianchi P, Glader B, Grace R, Kanno H, Layton DM, Beers EJ, Corrons JL, Hua L, Jones B. A global longitudinal observational study of patients with pyruvate kinase deficiency. **The 2019 American Society of Pediatric Hematology/Oncology Conference (ASPHO)** (2019年5月1-4日, 米国・ニューオーリンズ).
- 8) Ogura H, Utsugisawa T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Yamamoto T, Kanno H. Differential diagnosis of congenital hemolytic anemia of neonates and infants in Japan. **The 24th European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13-16日, オランダ・アムステルダム).
- 9) Utsugisawa T, Uchiyama T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Ogura H, Toki T, Yamamoto T, Ohara A, Ohga S, Ito E, Kanno H. Meta-analysis using data of red blood cell enzyme assay and proteome in patients with Diamond-Blackfan anemia. **The 24th European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13-16日, オランダ・アムステルダム).
- 10) 菅野仁. (依頼講演) 先天性溶血性貧血～新生児期における鑑別診断の重要性. **第125回東京新生児研究会** (2019年9月, 東京).
- 11) Hagiwara S, Wang Y, Kobayashi H, Kato Y, Tanaka N, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka J. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation: A Phase I/II clinical trial in progress. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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：日本人ファンコニ貧血（FA）患者の遺伝子解析を継続実施した。国際共同研究でインドのFA患者におけるFANCL遺伝子変異多発について論文発表した。FAの遺伝子診断の依頼を受けた症例からFAの亜型である新規の造血不全症ADH5/ALDH2欠損症の新規症例同定に成功した。

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、特に小児の臨床上重大な問題となっている。典型的な症例では奇形などの外見上の特徴からも診断が可能な場合もあるが、非典型例、成人発症の軽症例、また遺伝子のリバージョンによるモザイク症例などでは、診断に至らず見逃され、化学療法時に重篤な副作用を発症するなどの可能性も指摘されている。

臨床の現場で発症早期に確実な分子診断を得ることは、その後のフォロー、骨髄移植の実施と使用薬剤等の判断の上で重要と思われる。本研究では、できるだけ多数のFAと関連病態患者の分子診断結果を集積し、日本人FAの疫学を明らかにすることを目的として継続実施している。

B．研究方法

日本各地の臨床家から送られたFA患者サンプルからゲノムを分離し、日本人FA患者で高頻度であることが判明している変異であるFANCA遺伝子c.2546delC、FANCG遺伝子c.307+1G>Cとc.1066C>Tについて、ゲノムPCRとサンガーシーケンスによる分子診断を施行した。次世代シーケンサーによる検索は、名古屋大小島勢二博士、京都大小川誠司博士らによって行われた。患者によっては、ADH5/ALDH2欠損症を疑い、同じく既知の変ADH5変異をPCRとシーケンスで検索した。ALDH2遺伝子型は、愛知がんセンターの松尾恵太郎博士から恵与された試薬を用いたTaqman PCR法

によって決定した。インド、ムンバイのNational Institute of ImmunohematologyのBabu Rao Vundinti博士らと共同で、インドの症例も検索を行った。（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

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

2．FA疑い症例1例がFANCAとFANCGの高頻度変

異を否定した上で、臨床所見を検討したところ、軽度の精神発達遅延がみられるなどADH5/ALDH2欠損症と一致する面があり、検索したところ、実際にADH5の変異のcompoundheterozygous, ALDH2パリアントがヘテロと診断が確定した。両親からそれぞれの変異アレルを受け継いでいることも確定した。

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

D . 考察

日本人FA患者の遺伝子変異探索を継続し、すでに117例の結果をまとめて発表した (Mori et al. Haematologica 2019)。その内容については、昨年の報告書に簡潔に記載した。今年度の成果は、主に新規の数例の追加ということになる。遺伝子変異の確定によって、より確実な診断とさらに集積した症例の臨床経過の追跡によって日本人FA患者の臨床像が明確化し、診断治療の最適化に資することを期待している。

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

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

インドの症例解析では、異なるエスニック集団における異なる原因遺伝子分布が実証された。ある意味、予想通りの当然の結果ではあるが、FANCL欠損が欧米でまれなためFANCL変異が重篤な症状を与えると従来考えられてきたことを考慮すると、こ

ういった解析が与える知見の重要性が示唆される。

E . 結論

FAと関連病態の臨床疫学の解明と臨床現場へのフィードバックを目指して、今後も研究継続が必要と考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. **J Clin Pathol**. 2019 Dec 3. pii: jclinpath-2019-206204. [Epub ahead of print]
- 2) Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Brnzei D. SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability. **EMBO Rep**. 2020 Feb 5;21(2):e48222.
- 3) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Human Mutat**. 2020 Jan;41(1):122-128.
- 4) 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 Oct;104(10):1962-1973.

- 5) Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K. Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden. **J Thorac Oncol.** 2019;14(11):2009-2018. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.017.
- 6) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network. A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY). **Chest.** 2019;156(2):357-366. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.011.
- 7) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochem.** 2019 Jun 1;165(6):465-470.
- 8) 勝木陽子, 高田穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム. **遺伝子医学** 2019;30:69-75.
- 9) 森美奈子, 岡本祐介, 高田穰. 【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update】ファンconi貧血の分子病態. **血液内科** 2019;79(2):140-146.
- 10) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 第 80 回日本血液学会学術集会 Symposium 5. **臨床血液** 2019;60(6):691-701.
2. 学会発表
- 1) Okamoto Y, Yasuko T, L.Mochizuki A, Abe M, Takata M. (ワークショップ「DNA 複製ストレスによるゲノムの不都合な進化と細胞運命の選択」) Disruption of S+DN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in Fanconi anemia cells. **第 42 回日本分子生物学会** (2019 年 12 月 3-6 日, 福岡).
- 2) Takata M. (招待講演) SLFN11 sensitizes cells to DNA damage via degradation of the stalled replication forks. 3rd International Symposium of Radiation therapeutics and Biology (2019 年 11 月 29-30 日, 中国).
- 3) 高田穰. (シンポジウム 5 ゲノム変異の分子メカニズム) 変異原除去不全による新規ゲノム不安定性疾患の同定と解析. **6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (ACEM/JEMS 2019)** (2019 年 11 月 18-20 日, 東京).
- 4) Katsuki Y, Abe M, Takata M. (Workshop “New insights into mechanisms of DNA double strand break repair for comprehensive understanding in radiato biology.”) Elucidation of the ubiquitination pathway mediating recruitment of SLX4 during ICL repair. **日本放射線影響学会第 62 回大会** (2019 年 11 月 14-16 日, 京都).
- 5) Nishi R, Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (一般口演セッション”DNA damage and repair”) Regulatory mechanisms resolving DNA double strand break induced R-loop. DNA 二重鎖切断によって誘発される R-loop 解消メカニズムの解析. **日本放射線影響学会第 62 回大会** (2019 年 11 月 14-16 日, 京都).
- 6) 高田穰. (シンポジウム “Strategies for identification and prevention of cancer high risk group-borderless approach encompassing monogenic and multifactorial diseases”) がんのハイリスク群の捕捉と予防戦略 単一遺伝子疾患から多因子疾患までを包含するボーダーレスなアプローチ. **第 78 回日本癌学会学術総会** (2019 年 9 月 26-28 日, 京都).
- 7) Nishi R, Matsui M, Kimura Y, Abe M, Sakasai R, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (シンポジウム) Homologous recombination repair regulated by nuclear speckles. **第 78 回日本癌学会学術総会** (2019 年 9 月 26-28 日, 京都).

- 8) Takata M. (招待講演)Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **名古屋大学 大学院基盤医学特論 Cancer Science Course** (2019年5月21日,名古屋).
- 9) Takata M. (招待講演)Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **京都大学大学院医学研究科腫瘍学コース** (2019年6月20日,京都).
- 10) Takata M. Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **The 2nd NO-Age Symposium on “Genomic instability in human brain** (2019年6月12日,ノルウェー・オスロ).
- 11) 高田穰. ゲノム不安定性疾患であるファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子探索. 第21回生命科学研究所シンポジウム (2019年7月4日,京都).
- 12) 牟安峰, 平明日香, 岡本祐介, 森美奈子, 高田穰. ホルムアルデヒド代謝酵素 ADH5 と ALDH2 ドミネガ変異によるファンコニ貧血類似のゲノム不安定症候群発症. **第42回日本分子生物学会**(2019年12月3-6日,福岡)(ポスターセッション)

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

DBAの診療ガイドラインの作成・疫学調査
～長期診断困難例の確定診断と治療選択に関して～

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	石村匡崇（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教講師）
	白石 暁（	同 助教）
	江口克秀（	同 助教）

研究要旨：先天性骨髄不全症候群は稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため症例毎の臨床情報の蓄積が重要である。確定診断に10年以上を要したDiamond-Blackfan 貧血(DBA) 2例と1年以上を要した先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT) 1例を新たに診断した。診断において臨床経過や血液学的異常以外の所見が参考になるが、赤血球および血小板の輸血依存となるこれらの遺伝性造血不全症は診断がしばしば遅れる。特にDBA患者では貧血が軽度の未診断例が多く存在していることが示唆される。臨床経過や血液学的異常以外の所見でDBAが疑わしい場合は、表現型の再確認と網羅的遺伝子解析を積極的に行う必要がある。確定診断をつけることは長期フォローの観点においても重要である。いずれも稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

先天性骨髄不全症候群は、稀少疾患であるが、疾患概念の普及および遺伝子解析技術の進歩に伴い年々診断される患者数は増加傾向にある。いずれの疾患も簡便な診断方法がなく、臨床症状および遺伝子検査を組み合わせで診断を行う。診断に寄与する臨床情報の蓄積を目的として研究を行った。

B. 研究方法

先天性骨髄不全症候群を疑い、原因遺伝子を確定できた症例を対象とした。赤血球酵素活性測定は、東京女子医科大学 菅野仁先生のご協力を得た。
(倫理面への配慮)

遺伝子解析は倫理委員会の承認を受け対象患者とその家族より同意書を取得後解析し必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

症例1：母体妊娠高血圧および胎児心拍低下のため、在胎30週0日、出生体重 891g、緊急帝王切開術で出生した。重症新生児仮死および両側脳室周囲白質軟化症に伴い脳性麻痺となり、重度の精神運動発

達遅滞および症候性てんかんを合併した。身体奇形として軟口蓋裂を認めた。新生児期より鉄剤不応性の貧血を認め、Hb 10-11 g/dLで推移した。11歳時にHb 5-6 g/dLと貧血の進行を認め当院に紹介された。網状赤血球は3%と低値であり、骨髄中には赤芽球を認めず、赤芽球癆と診断した。赤血球酵素活性は、eADA活性および還元型グルタチオン濃度からDBA型を示した。遺伝子解析では、*RPL5*遺伝子にヘテロ接合性変異(c.47dup, p.Tyr16fs)を同定し、DBAと診断した。赤血球輸血依存となり、血清フェリチン値は504.2 ng/mLであった。輸血後鉄過剰症回避のため、ステロイド治療を開始した。加療開始1か月後より網状赤血球の増加が得られ、Hb 8 g/dL台まで上昇した。赤血球輸血依存から脱却し、ステロイドを漸減中である。

症例2：在胎38週、3144gで出生した。新生児期に、Hb 5.6 g/dLと貧血を認めた。網状赤血球は0.1%と低値であり、骨髄検査で赤芽球を認めず、先天性赤芽球癆と診断され、ステロイド加療を開始された。ステロイドに反応し、赤血球輸血依存から脱却して、少量ステロイドを継続された。経年的にHbのベースが低下し、21歳より赤血球輸血依存となった。ス

テロイドに対するアドヒアランスも不良なため、22歳よりステロイドは中止された。造血細胞移植の希望もあり、23歳で当院に紹介となった。身体奇形として低身長を認めた。赤血球酵素活性では、eADA活性および還元型グルタチオン濃度からDBA型を示した。遺伝子解析では、RPS19遺伝子にヘテロ接合性変異 (c.185G>A, p.Arg62Gln) を同定し、DBAと診断した。血清フェリチン値は757.5 ng/mLと高値であり、肝臓への鉄沈着も認めたが、輸血依存期間は比較的短期間であり、臓器障害もなく、造血細胞移植の適応と判断した。現在、前処置強度を低減した用量調整ブスルファン/フルダラピンを用いた非血縁者間骨髄移植を計画している。

症例3: 周産期歴に特記事項なく、身体奇形や家族歴もない男児。生後11か月時に感冒症状を認め、採血で血小板数 5000/μLと低値であった。大量免疫グロブリン静注療法およびステロイド加療に対して治療反応性がなく、骨髄検査では低形成および巨核球数の減少を認めた。血清トロンボポエチン値は35.8 Fmol/mL(正常値:0.76±0.21)と上昇しており、先天性無巨核球性血小板減少症(CAMT)が疑われ、1歳9か月に当院に紹介となった。遺伝子解析で、MPL遺伝子に複合ヘテロ接合性変異 (c.969delC, p.Cys323fs / c.1499delT, p.Leu500fs) を同定し、CAMTと診断した。造血細胞移植の適応であり、出血リスク低減のために血小板輸血を行いながら、血縁者間骨髄移植を計画している。

D . 考察

DBAは新生児期から顔色不良で発見されることが多く、1歳までに90%が貧血を発症する。症例1は幼少期の貧血が軽症であり診断が遅延したと考えられた。軽症例の診断は困難な場合もあるが、症例1は身体奇形も伴っており、血液異常以外の所見を考慮することが、診断に有用である。輸血依存になると赤血球酵素活性を用いた判別式が適応しにくく、確定診断に遺伝子解析が必須となる。症例2は典型的な臨床経過だが、確定診断がなされないまま経過した。至適治療を選択するため網羅的遺伝子解析を積極的に行うことが望ましい。遺伝性造血不全症の患者は、悪性疾患リスクが一般集団に比べ高いことが多く、早期確定診断は、長期管理上も必須で

ある。

CAMTは頭蓋内出血など重篤な出血を来す前に迅速に診断し、根治療法を行うことが重要である。早期診断法を確立するため、症例を蓄積していく。

E . 結論

新規2名のDBAおよび1名のCAMTを診断した。DBA患者には特に軽度貧血の未診断例が多いと思われる。臨床経過や血液学的異常以外の所見からDBAを疑い、積極的な遺伝子解析を検討する。確定診断は長期管理の観点から重要である。いずれも稀少疾患であり、診断・治療法の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr**. 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 2) Kohara H, Utsukisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, 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 induce pluripotent stem cells. **Exp Hematol**. 2019 May;73:25-37.e8.
- 3) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol**. 2019;39(3):264-266.
- 4) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic

lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.

- 5) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 6) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol.** 2019;60(4):382-338.
- 7) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群（第3版）-その他の内分泌疾患を含めて-】□.低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 7 .Fanconi貧血 .別冊内分泌症候群□ 2019:430-434.
- 8) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因 .**臨床血液** 2019;60(6):702-707.

2. 学会発表

- 1) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Epstein-Barr virus related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. **The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)** (2019年9月7-11日, インドネシア・マナド) .
- 2) Eguchi K. Systemic EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology** (2019年10月11-13日, 東京) .
- 3) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 矢田裕太郎, 幸伏寛和, 園田素史, 江口啓意, 古賀大介, 山田愛, 木下真理子, 西眞範, 野村優子, 盛武浩, 大賀正一. Limited observation of eltrombopag therapy for aplastic anemia and refractory

cytopenia of childhood. **第26回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会**(2019年6月1日, 名古屋) .

- 4) 園田素史, 石村匡崇, 江口克秀, 市山正子, 藤吉順子, 井上普介, 落合正行, 金城唯宗, 高畑靖, 大賀正一. 新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 $\alpha 0$ -サラセミア症例に対する造血細胞移植 .**第29回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会**(2019年6月7-8日, 名古屋) .
- 5) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 古賀友紀, 大賀正一. 非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植 ~九州大学小児科での10年間の検討~ .**第61回日本小児血液・がん学会**(2019年11月14-16日, 広島) .
- 6) 大賀正一. 造血・免疫不全症に対する細胞療法 .**第47回千葉基礎臨床免疫セミナー**(2019年11月29日, 千葉) .

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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19種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国の DBA 患者の約 40%は原因遺伝子が不明である。本年度も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 15 例中 8 例（53%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 215 例の DBA の臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、127 例（59.1%）に原因となる RP 遺伝子変異を見出した。この中には、我々が見出した新規原因遺伝子 *RPL27*、*RPS27* 及び *RPS15A* が含まれている。これらのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」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19種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 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、オミックス解析拠点（宮野班）日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業や原発性免疫不全班とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行うことである。データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全症候群の実態把握を行い、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療ガイドラインの改訂を行う。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

本年度は、新規症例15例の遺伝子診断を行い、8例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 4例、*RPS26* 2例、*RPL5* 1例、*RPS17* 1例）を同定した。これまでに215例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因となるRP遺伝子変異を見出した症例数は、127例（59.1%）となった。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療ガイドラインの小改訂を行った。

D．考察

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。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（AMED 松田班）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。

日本小児血液・がん学会と連携を取りながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの小改訂を行った。専門医だけでなく、一般小児科医への啓蒙活動にも役立つことが期待される。

E . 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。その成果をもとにエビデンスに基づいた診療ガイドラインの小改訂を行った。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67:e28188.
- 2) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2020;26(5):902-910. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.
- 3) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A,

Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2019 Nov 14. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647. [Epub ahead of print]

- 4) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanazaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer** 2020;59:160-167.
- 5) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67:e28033.
- 6) Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T. Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities. **Pediatr Blood Cancer**. 2019;66:e27942.
- 7) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci**. 2019;110:3358-3367.
- 8) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui

K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019;8:5274-5288.

- 9) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E. Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int.** 2019;61:315-317.
- 10) Kubo K, Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Ikeda F, Ito T, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Ito E. Comprehensive genetic analyses of relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. **弘前医学** 2019;70:13-23.
- 11) 照井君典, 伊藤悦朗. ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍. **血液内科** 2019;79:290-296.

2. 学会発表

- 1) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant GATA1 are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)
- 2) Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K, Ueda T, Yokosuka T, Toki T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi

S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe, K. Predictive factors of the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome: the JCCG study JPLSG TAM-10. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)

- 3) Kudo K, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Terui K, Toki T, Ito E. BRAF V600E-positive precursors as molecular markers of bone marrow involvement in pediatric langerhans cell histiocytosis **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

遺伝性鉄芽球性貧血における原因遺伝子の妥当性についての検討

研究分担者 古山和道（岩手医科大学大学生化学講座分子医化学分野 教授）

研究要旨：遺伝性鉄芽球性貧血の家系の解析により、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として、さまざまな遺伝子の変異が報告されている。しかしながら、当該遺伝子の欠失変異と鉄芽球性貧血の表現型との関連はほとんど明らかにされていない。本研究は、遺伝子診断の一環として、候補遺伝子の欠失が鉄芽球性貧血の表現型と直接関連するか否かを明らかにすることを目的に実施した。これにより当該遺伝子を遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子とすることが適切かどうかを明らかにすることが可能になると期待される。

A．研究目的

遺伝性鉄芽球性貧血は特定の遺伝子の変異により発症する遺伝性の貧血で、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。現在まで、ALAS2, SLC25A38, GLRX5, ABCB7, PUS1などさまざまな遺伝子が家系内での検索等をもとに原因遺伝子として報告されているが、実際に当該遺伝子の変異が環状鉄芽球の原因であることを明らかにし得た例は多くない。実際に、特定の遺伝子の変異により環状鉄芽球が出現するかどうかについての検討が遺伝子診断の結果を解釈する上では重要である。したがって、本研究では培養細胞を用いて原因遺伝子とされている遺伝子の欠失細胞を作成し、環状鉄芽球が観察されるか否かを明らかにすることにより、当該遺伝子を遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子とすることの妥当性を検証することを目的とした。

B．研究方法

慢性骨髄性白血病由来の赤芽球系培養細胞株であるK562細胞と、臍帯血幹細胞由来の非腫瘍性赤芽球系培養細胞株であるHUDEP2細胞を用いて、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子とされる遺伝子に欠失変異をゲノム編集の手技の一つであるCRISPR/Cas9法を用いて挿入した。Western blot法やリアルタイムPCR法、遺伝子配列の確認などにより当該遺伝子の発現低下や欠失を確認した後に、赤血球への分化を誘導し、分化誘導の前後で鉄染色によ

り環状鉄芽球が観察されるかどうかを確認した。
（倫理面への配慮）

本研究は公に入手可能な情報と試料を用いて実施しており、個人情報などの取り扱いに倫理的配慮を必要とする研究は含まない。

C．研究結果

我々は、まず本邦で原因遺伝子として報告されることが最も多いALAS2遺伝子に着目し、赤芽球系培養細胞のALAS2遺伝子の第一イントロンに存在する赤芽球特異的エンハンサーを欠失させることによりALAS2遺伝子の発現を抑制し、環状鉄芽球が観察されるか観察した。ALAS2遺伝子はX染色体上に存在するため、ALAS2遺伝子の変異による鉄芽球性貧血は伴性劣性遺伝の遺伝形式をとるX染色体連鎖鉄芽球性貧血(XLSA)として知られている。K562細胞は慢性骨髄性白血病の女性由来の培養細胞で、特定の試薬を培養液に添加することにより分化の誘導が可能で、その際、ヘモグロビン合成が刺激されることが知られている。まず、CRISPR/Cas9システムを用いてX染色体の両方のアレルの第一イントロンのエンハンサー部位に変異が導入されたクローン[K562(ALAS2^{low})細胞]を選択し、さらなる解析を行った。その結果、K562(ALAS2^{low})細胞は野生型細胞に比べてALAS2 mRNAの発現量が低く、ヘモグロビン合成能も低下していた。また、その差は分化誘導後にも認められたが、K562細胞

は脱核するまで分化することはなく、また野生型、変異型、分化誘導前後のいずれの細胞においても環状鉄芽球は観察されなかった。

次に、非腫瘍性の赤芽球系培養細胞株で臍帯血幹細胞に由来するHUDEP2細胞を用いて同様の検討を行った。HUDEP2細胞も女性由来の細胞であるためX染色体の両方のアレルに変異が挿入されなければ表現型が観察されない可能性が高い。CRISPER/Cas9システムを用いてALAS2遺伝子の第一イントロンのエンハンサー部位に変異を導入し、両方のアレルに変異が導入されているクローン [HUDEP2(ALAS2^{low})細胞] を選択した。HUDEP2 (ALAS2^{low}) 細胞では野生型細胞に比べてALAS2mRNAの発現量が低下し、ヘモグロビン合成能も低下していることを確認した。HUDEP2 (ALAS2^{low}) 細胞を分化誘導すると野生型細胞と同様に一部の細胞は脱核するまで分化が進み、さらに分化誘導後のHUDEP2 (ALAS2^{low}) 細胞では環状鉄芽球が多数観察された。これらの結果から、ALAS2遺伝子の発現低下が遺伝性鉄芽球性貧血の直接の発症原因となることは明らかであると思われる。

遺伝性鉄芽球性貧血は、症状が貧血のみが中心の非症候性遺伝性鉄芽球性貧血と、さまざまな貧血以外の全身性の症状を伴う症候性遺伝性鉄芽球性貧血とに分類されるが、XLSAと同じく非症候性遺伝性鉄芽球性貧血で、常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとるものの原因遺伝子として報告されているSLC25A38 および GLRX5 遺伝子についてもCRISPR/Cas9システムを用いて欠失変異の挿入を試みた。その結果、どちらの遺伝子についても欠失変異を導入することが可能であったが、欠失の詳細と表現系、そしてそれぞれの関連については現在解析を続けているところである。

D . 考察

上記の結果により、同様の遺伝子変異を導入した場合でも、白血病由来の培養細胞株であるK562細胞と、非腫瘍性培養細胞であるHUDEP2細胞ではその表現型は明らかに異なっており、K562細胞では観察できなかった環状鉄芽球が、HUDEP2細胞では観察が可能であった。この差が何に由来するのかに

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

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

最後に、その他の原因遺伝子として報告されている遺伝子についても、同様の方法により環状鉄芽球

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

E．結論

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

F．研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
 - 1) 久保田美子，金子桐子，鈴木亘，Kamata Costantine Chasama，古山和道．ミトコンドリア内へム依存的ALAS1分解の調節機構．第92回日本生化学大会(2019年9月18-20日 横浜)．

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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

研究分担者（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つとめる。また、国内外の最新の情報により、より適切な診断基準の確立、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。

（倫理面への配慮）

調査の基本となる日本小児血液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

研究分担者（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結果、CDA Iは全例で既知のCDAN1遺伝子変異が同定されたが、CDA II / CDA IIIの7例ではCDAの既知及び新規の遺伝子変異は認められず、2例で先天性溶血性貧血の原因遺伝子（SPTA1, G6PD）変異が同定された（Hamada M, et al, IJH, 2018）。治療に関しては、欧州骨髄移植学会が報告したHCTを行ったCDA 39例の解析では、36ヶ月時の無イベント生存率（イベントは拒絶、生着不全、2回目の移植）は45%、全生存率は71%で、10例が死亡し、死因はGVHDが9例、感染症が3例、多臓器不全が1例だった。鉄過剰合併例と非血縁ドナーからの移植例の全生存率が有意に不良で、除鉄とドナー選択の重要性が改めて示された。これらの結果を踏まえてCDA診療参照ガイドラインを改訂し、確実な診断ならびに治療に対する情報発信を行った。

E．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、以前の遺伝子解析で判明したように従来の診断基準では診断困難な症例もあり、CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺

伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要で類縁疾患と合わせ諸外国とは違う本邦独自の病態把握を検討する必要がある。また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

先天性好中球減少症- 新規SRP54欠損症の診断-

研究分担者 小林正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨： International Union of Immunological Societies は 2019 年の原発性免疫不全症分類で、食細胞の数と機能異常として、先天性好中球減少症（Congenital neutropenia, CN）19 疾患を分類し、その中に重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）5 疾患を含めている¹⁾。Shwachman-Diamond 症候群（SDS）も CN の一つとして分類されており、SCN、SDS については個別の研究班での調査が行われていた。近年、SDS に類似した疾患群としてフランスから 3 家系の Signal recognition particle (SRP) 54 GTPase 蛋白をコードする SPR54 遺伝子変異による CN が報告された。その後、23 例が報告され、本邦でも当施設で 2 家系 3 症例を診断した。SRP54 欠損症は CN の 19 番目の疾患として分類されているが、フランスでは ELANE 変異例に次いで 2 番目に頻度が多いとされている。本研究では、当院で診断した 2 家系 3 例を提示し、先天性骨髄不全症の一つとして本ガイドラインの中で管理される疾患である。

A . 研究目的

Shwachman-Diamond症候群（SDS）は臨床的には好中球減少を主とした血液異常、膵外分泌異常、慢性下痢、発育不全、骨格異常を呈し、SBDS遺伝子の両アレルに変異を認める常染色体性劣性遺伝形式をとる先天性骨髄不全症候群である。2017年にSDSに類似した疾患群としてフランスから3家系のSignal recognition particle (SRP) 54 GTPase蛋白をコードするSPR54遺伝子変異による先天性好中球減少症（congenital neutropenia, CN）が報告された¹⁾。その後のフランス好中球減少症登録患者の解析から、23症例のSPR54遺伝子変異による好中球減少症が同定された²⁾。フランスではELANE変異による重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）に次ぐ頻度の先天性好中球減少症である。2019年の新しい原発性免疫不全症の分類においてもCNの一つに分類されている³⁾。本邦で新規に診断したSRP54欠損症について報告する。

B . 研究方法

症例はこれまで好中球減少症の確定診断が困難であった3症例である。症例1は数年前に全エクソーム解析したが、変異遺伝子の同定が不可能であった。

症例2、3の親子例は先天性好中球減少症の既知の遺伝子検査では変異は認めなかった。本研究では、新規好中球減少症の報告に準じて、さらなる遺伝子変異の同定を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査を含め、すべての検査は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

C . 研究結果

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

症例 2、3：7 歳女兒とその父親（45 歳）の親子例。父親は 10 代から好中球減少を指摘され、種々の検査を行うが、診断には至っていない。肺炎、虫垂炎、皮膚化膿症など、長期間にわたる入院歴

もあった。慢性歯肉炎あり。女兒も1歳代に重症肺炎、慢性歯肉炎、皮膚化膿症の反復、慢性副鼻腔炎あり。骨髄像では明らかな成熟障害なし。親子で当院受診し、遺伝子検査からSRP54遺伝子変異を同定した。3症例ともにSRP54遺伝子の片アレルの変異であるが、症例1の家族内には遺伝子変異は認めていないことから散発例と後者は既報と同じく常染色体性優性遺伝と考えられた。また、SDSに認められる膵外分泌異常、骨格異常等の合併症は現在まで全く認められていない。

D. 考察

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

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

好中球減少に伴った反復性細菌性感染症(上下気道感染症、副鼻腔炎、皮膚化膿症、歯肉炎等)においては急性期、慢性期ともに抗菌薬を中心とした管理が重要である。また、慢性歯肉炎、歯周病に対する口腔ケアは歯牙の脱落予防に重要である。重症感染症併発時にはG-CSF投与が考慮されるべきであり、我々の症例も適宜使用している。

SDSではMDS/AML進展例が報告されているが、本症では現在まで報告はない。先天性好中球減少

症の一つであり、先天性骨髄不全症としてガイドライン下に管理される必要がある。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS one**. 2020 (in press).
- 2) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice. **Int Immunol**. 2020;32:259-272.
- 3) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol**. 2020 (in press) Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32052319.
- 4) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency

anemia. **Hematology Reports**. 2020 (in press)

- 5) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol**. 2019;109:491-498.
- 6) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant**. 2019;54:1227-1236.
- 7) 小林正夫 . 【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念 . **小児科** 2019;60:1235-1239.
- 8) 小林正夫 . 【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症 . **血液内科** 2019;79:277-283.

2. 学会発表

- 1) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. A mouse model of human disease caused by gain-of-function STAT1 mutation. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-20 , ベルギー・ブリュッセル) .
- 2) Sakata S, Okada S, Matsubayashi T, Tamaura M, Tsumura M, Okano T, Imai K, Bustamante J, Morio T, Casanova JL, Kobayashi M. The first intronic mutations which caused autosomal recessive complete STAT1 deficiency. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for**

Immunodeficiencies (ESID 2019). (2019年9月18-21日 , ベルギー・ブリュッセル) .

- 3) Mizoguchi Y, Hesse S, Linder M, Zietara N, Lyszkiewicz M, Liu Y, Tatematsu M, Grabowski P, Ahomaa K, Jeske Y, Hollizeck S, Rusha E, K Saito M, Kobayashi M, Alizadeh Z, Pourpak Z, Iurian S, Rezaei N, Unal E, Drukker M, Walzog B, Hauck F, Rappsilber J, Christoph Klein. Defects in Signal Recognition Particle (SRP) Components Reveal an Essential and Non-Redundant Role for Granule Biogenesis and Differentiation of Neutrophil Granulocytes. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .
- 4) Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, Mizoguchi Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Pharmacokinetics of Extended Half-Life Factor VIII Products By myPKFiTR Is Useful for Personalized Treatment in Children with Severe Hemophilia A. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .
- 5) Matsumura R, Nishimura S, Mizoguchi Y, Miki M, Taniguchi M, Shimomura M, Karakawa S, Mochizuki S, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Bone Marrow Transplantation Using an Immunomyelosuppressive Conditioning in Patients with Severe Congenital Neutropenia: The Results of a Single-Institute. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .

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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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 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、最新の知見、我が国における診療実態についての調査に基づき、診療ガイドラインを作成し、改訂を行っている。

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。最新の知見、我が国における診療実態についての調査に基づき、診療ガイドラインを作成・改訂し、本疾患の診療指針を示すことを目的とする。

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。また、新規診断例について検討した。

（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。

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

新規関連遺伝子（DNAJC21、EFL1、SRP54）が報告されたため、診療ガイドラインを改訂し、名古屋大学で行われている先天性造血不全ターゲットシークエンスの解析対象に含めたが、今のところこれらの遺伝子変異は同定されていない。

SDSは、骨髄不全だけでなく、膵外分泌不全、骨格異常を含む遺伝性多臓器疾患である。そのため、日本小児科学会学術集会で、「Shwachman-Diamond症候群：多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ」と題するシンポジウムを開催し、血液、膵、骨、遺伝各分野の専門家が一堂に会し、SDSの疾患像を浮き彫りにした。

D . 考察

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

E . 結論

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医がSDSを認知されるようになり、成人例を含め、診断例が増加している。白血病発症予測因子が解明されることが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. **Int J Hematol.** 2020 Jan;111(1):137-148.
- 2) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Juvenile Myelomonocytic Leukemia: A Report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019 Nov 29;S1083-8791(19)30835-3. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.

- 3) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant.** 2019.Sep;54(9):1489-1498.
- 4) Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. **Int J Hematol.** 2019 Apr;109(4):382-389.

2. 学会発表

- 1) 渡邊健一郎 . Shwachman-Diamond症候群：多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ，Shwachman-Diamond症候群における骨髄不全と白血病発症．第122回日本小児科学会学術集会（2019年4月19-21日，金沢）．
- 2) 渡邊健一郎 . Shwachman-Diamond症候群に合併するMDS/AML．第24回小児MDS治療研究会（2019年6月2日，名古屋）．
- 3) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo KZ, Kanegane H, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Toki T, Ito E. 小児ランゲルハンス細胞組織球症における骨髄血中BRAF変異陽性細胞の意義についての検討．第61回日本小児血液・がん学会学術集会（2019年11月14-16日，広島）．

G . 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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

DKCの遺伝子診断

研究分担者 山口博樹（日本医科大学血液内科 准教授）

研究要旨：先天性角化不全症：先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita (DKC)) の診断は、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身体所見、テロメア長短縮、原因遺伝子変異の同定が重要である。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。しかし、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。不全型 DKC の場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。このことから DKC の診断においてスクリーニング検査としてテロメア長測定は重要である。テロメア長測定は、サザン法や FLOW-FISH 法が一般的ではあるが、これらは解析のために多くの血液細胞が必要であり、特に FLOW-FISH 法は生細胞を扱うため検体の搬送などの問題もある。これらの問題を解決するために q-PCR 法によるテロメア長測定が開発をされてきたが未だ確定した方法が開発されていない。本研究の目的は測定する細胞数が少ない骨髄不全症において有用な q-PCR 法によるテロメア長測定法を開発することである。

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。遺伝型式は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 componen (TERC)*、*telomerase reverse transcriptase (TERT)*、*NOPI10*、*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Cajalbody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。

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、BMF以外の明らかな異常を認めない不全型DKCは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの他のBMFとの鑑別が難しい場合がある。このようにDKCは重症型と考えられる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。

不全型DKCの場合は特徴的身体所見がなく、次世

代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。

以上のことから、DKCの診断においてスクリーニング検査としてテロメア長測定は重要である。テロメア長測定は、サザン法やFLOW-FISH法が一般的ではあるが、これらは解析のために多くの血液細胞が必要であり、特にFLOW-FISH法は生細胞を扱うため検体の搬送などの問題もある。これらの問題を解決するためにq-PCR法によるテロメア長測定が開発をされてきたが未だ確定した方法がない。本研究の目的は、測定する細胞数が少ないBMFにおいて有用な q-PCR法によるテロメア長測定法を開発することである。

B . 研究方法

ゲノムDNAは、DKC症例と健常人の全血からPBMC（末梢血単核細胞）を分離し、DNA抽出キット（QIAGEN, QIAamp DNA Blood Mini Kit）により抽出した。また、コントロールDNAとして細胞株のgDNAも同様に抽出した。抽出したDNAは、TEバッファー（10 mmol/l Tris-HCl (pH 8.0), 1 mmol/l EDTA (pH 8.0)）で10 ng/μLに希釈して使用した。

リアルタイムPCRは、Applied Biosystems™ 7500 FastリアルタイムPCRシステムを使用した。Telomere PCRとシングルコピー遺伝子（36B4、酸性リボソームリントタンパク質POをコードする）PCRは同じ96ウェルプレートで行い、各サンプル、各遺伝子で2ウェル使用した。また、一つの96ウェルプレートには必ずコントロールDNAが含まれているウェルを用意した。遺伝子ごとに2種類のPCR Master Mixを準備するが、使用するプライマー以外は同一であった。PCRにおける試薬の最終濃度は、1x PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems™)、各々100 nMプライマー及び0.5 ng/μLのgDNAである。プライマー配列やPCR条件は論文化前なので記載はしない。

テロメア長比は、検量線を使用して決定する。基準となるセルラインを段階希釈したサンプルを同じ96ウェルプレートで測定することで、プレートごとの検量線を作成する。テロメア長比と36B4コピー数を算出し、36B4遺伝子1コピーあたりのテロメア長比を求める。検量線に使用するサンプルを同じ

gDNAにすることで、プレート間での誤差を補正することにも使用する。

（倫理面への配慮）

本研究は、以前に日本医科大学にて承認が得られた「先天性角化不全症におけるテロメラーゼ関連遺伝子群の塩基配列変異についての研究」において収集をしたDKC症例や正常ボランティアのDNAを用いた。

C . 研究結果

1. qPCRを用いたテロメアPCR法の検量線の策定

他の研究で用いられたテロメアオリゴDNAはPCR効率が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAは必要以上にPCR効率が良いためこれらを検量線サンプルとして用いると誤差が大きくなることが明らかとなった。そこで細胞株（1301細胞、HEL、Saos2、U937、HNT-34）から抽出をしたgDNAのテロメア塩基配列と36B4 遺伝子塩基配列を用いて検量線作成を検討した。PCR効率などの検討からHNT-34細胞やU937細胞が検量線を作成するための細胞株として適切であることが明らかになった（図1）。

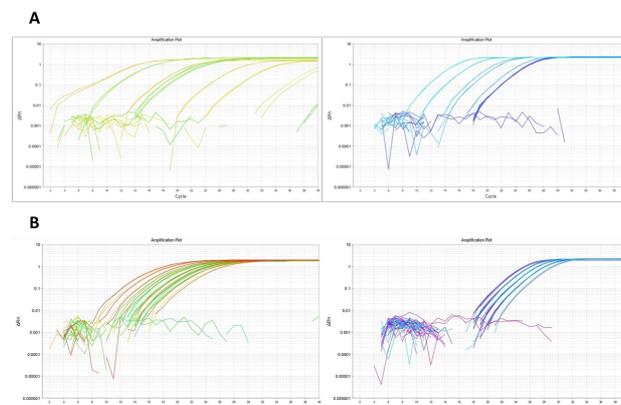


図1 テロメアと36B4遺伝子のqPCRによる検量線

A. 左はテロメアオリゴDNA、右は36B4 遺伝子プラスミドDNAを用いた検量線。テロメアオリゴDNAはPCR効率（1.43）が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAはPCR効率（2.72）と必要以上に高かったため検量線のばらつきが大きい。

B. 左はU937細胞のgDNAのテロメア塩基、右はU937細胞のgDNAの36B4 遺伝子塩基配列を用いた検量線。テロメア塩基のPCR効率（1.99）、36B4 遺伝子塩基配列のPCR効率（2.08）と理想的な数値を示した。

次に、細胞株の染色体数がテロメアPCR効率に影響を与える可能性を検討するために染色体1倍体の細胞株HAP1、末梢血単核球、NHT-34(染色体数不明)、U937(染色体数不明)のPCR効率を比較した。PCR効率比(Telomre/36B4)はHAP1(80.88%)<U937(83.69%)<PBMC(87.74%)<HNT-34(93.19%)であった。

2. 検量線と健常人サンプルの測定

HNT-34で検量線を作成して、1倍体で36B4遺伝子数が確定をしているHAP1細胞を基準としてボランティア末梢血単核球のテロメア長比の測定を行った。図2に示すように加齢に伴いテロメア長の短縮化があることを示すことができた。

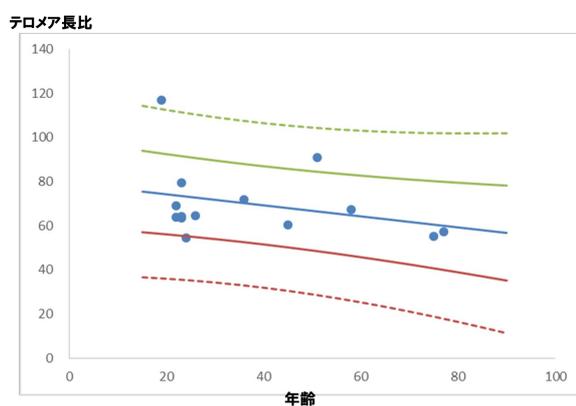


図2 正常末梢血単核球のテロメア長比
サンプルの年齢を横軸、テロメア長比を縦軸にプロットした。
加齢によってテロメアが減少する傾向が見られた。
緑実線：SD、緑点線：2SD、赤実線：-SD、赤点線：-2SD

D. 考察

他の研究で用いられたテロメアオリゴDNAはPCR効率が悪く、36B4遺伝子プラスミドDNAは必要以上にPCR効率が良かったため、これら用いたqPCR法によるテロメア長測定は誤差が大きかった。しかし、今回の検討でPCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを用いることで正確なqPCRの検量線ができることが明らかになった。

今後の課題として、テロメア長の短縮した検体の測定、HAP1細胞を基準にすることでプレート間

での測定誤差がなくなるのかの検証が必要である。

E. 結論

PCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを検量線に用いたテロメアqPCR法はこれまでの方法と比較してより正確にテロメア長の測定が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol**. 2020 (in press)
 - 2) 杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克. 先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例. **日呼吸誌** 2020;9:128-131.
2. 学会発表
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
江口克秀,石井加奈子,石村匡崇,大賀正一.	【内分泌症候群(第3版) その他の内分泌疾患を含めて】□.低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 7. Fanconi貧血	日本臨床社	別冊日本臨床領域別症候群シリーズNo.4 内分泌症候群□	日本臨床社	東京	2019	430-434
真部淳,神谷尚弘,長谷川大輔,多賀崇.	Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド	黒川峰夫,荒井俊也	特発性造血障害疾患の診療参照ガイド:平成28年度改訂版	三美印刷株式会社	東京	2019	237-244

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	105(4)	1166-1167	2020
Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H.	Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis.	J Infect Chemother.	26(2)	292-295	2020
Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H.	BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1?	Leuk Lymphoma.	61(5)	1265-1267	2020
Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H.	Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series.	Int J Hematol.	111(5)	667-672	2020

Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H.	Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab.	Leuk Lymphoma.			2020 [Epub ahead of print]
Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H.	Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis.	Nat Commun.	11(1)	1253	2020
Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y.	Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation?	Br J Haematol.	189(2)	e56-e60	2020
Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR.	A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India.	Hum Mutat.	41(1)	122-128	2020
Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M.	Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study.	Leukemia Lymphoma			2020 (in press)
眞部淳 .	小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点	臨床血液			2020 (in press)
Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases.	Int J Hematol.			2020 [Epub ahead of print]

Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I.	Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant.	Clin Lab.	66(1)		2020
Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.	Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation.	Am J Med Genet A.	182	521-526	2020
Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Branzei D.	SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability.	EMBO Rep.	21(2)	e48222	2020
勝木陽子, 高田穰 .	複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム .	遺伝子医学	30	69-75	2020
Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai I M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S.	Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Int J Hematol.	111(1)	131-136	2020
Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils.	PLoS one			2020 (in press)
Tamura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M.	Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice.	Int Immunol.	32	259-272	2020
Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency anemia.	Hematology Reports.			2020 (in press)
Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E.	Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21.	Pediatr Blood Cancer.	67	e28188	2020

Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	26(5)	902-910	2020
Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology.	Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis.	Int J Hematol.	111(1)	137-148	2020
Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T.	TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity.	Int J Lab Hematol.			2020 (in press)
杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克.	先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例.	日呼吸誌	9	128-131	2020
Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E.	A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.	J Pediatr Hematol Oncol.			2019 [Epub ahead of print]
Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E.	Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing.	Genes Chromosomes Cancer			2019 [Epub ahead of print]
Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E.	T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment.	Pediatr Blood Cancer.		e28033	2019

Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR.	Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach.	Int J Hematol.	110(5)	618-626	2019
Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J.	Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome.	Cancer Sci.	110(10)	3358-3367	2019
Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K.	Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy.	Cancer Med.	8(11)	5274-5288	2019
Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH.	Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome.	Cancer Cell.	36(2)	123-138.e10	2019
Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E.	MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis.	J Cardiol Cases.	19(4)	140-143	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	2019
Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H.	Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma.	Tohoku J Exp Med.	249	19-28	2019
Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H.	Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review.	Mod Rheumatol.	30	1-2	2019
Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K.	Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial.	Pediatr Blood Cancer.	66(10)	e27875	2019
Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey.	Int J Hematol.	110	364-369	2019
Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F.	Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice.	Life Sci Alliance.	2(2)	e201800195	2019

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.	25(7)	e226-e246	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
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.	41(6)	546-550	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
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.	54(9)	1489-1498	2019
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.	109(4)	491-498	2019
平林真介, 真部淳.	小児がんと家族性腫瘍	家族性腫瘍	19	28-31	2019

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.	56(6)	388-395	2019
Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group.	Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia.	Br J Haematol.	187(2)	227-237	2019
Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M.	Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients.	Haematologica	105	e190-e193	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.	Pharmacogenomics	20	353-365	2019
Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R.	Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency.	Am J Hematol.	94	149-161	2019
羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明	遺伝性メトヘモグロビン血症I型の兄弟例.	日本小児科学会雑誌	123	861-865	2019
Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K.	Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden.	J Thorac Oncol.	14(11)	2009-2018	2019

Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K.	Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer.	J Clin Pathol.			2019 [Epub ahead of print]
Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network.	A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY).	Chest	156(2)	357-366	2019
Okamoto Y, Hejna J, Takata M.	Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia.	J Biochem.	165(6)	465-470	2019
森美奈子, 岡本祐介, 高田穰.	【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩update】ファンconi貧血の分子病態.	血液内科	79(2)	140-146	2019
森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰.	Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults日本人Fanconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見	臨床血液	60(6)	691-701	2019
Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S.	Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants.	Front Pediatr.	7	183	2019
Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S.	Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol.	39(3)	264-266	2019
Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S.	Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	66(3)	e27529	2019
Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S.	Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis.	Pediatr Neonatol.	60(4)	382-338	2019
石村匡崇, 大賀正一.	先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因.	臨床血液	60(6)	702-707	2019
Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T.	Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities.	Pediatr Blood Cancer.	66	e27942	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	315-317	2019

Kubo K, Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Ikeda F, Ito T, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Ito E.	Comprehensive genetic analyses of relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children.	弘前医学	70	13-23	2019
照井君典, 伊藤悦朗.	ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍.	血液内科	79	290-296	2019
Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Yamato G, Shiraishi Y, Matsuo H, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kaburagi T, Takeuchi M, Ohki K, Sanada M, Okubo J, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y.	Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia.	Blood Advance	3	3157-3169	2019
Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Moriya-Saito A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Imamura T.	Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study.	Br J Haematol.	187	372-376	2019
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.	109	491-498	2019
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.	54	1227-1236	2019
小林正夫.	【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念.	小児科	60	1235-1239	2019
小林正夫.	【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症.	血液内科	79	277-283	2019
Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T.	Atypical SIFD with novel TRNT1 mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency.	Int J Hematol.	109(4)	382-389	2019

令和 2年 3月 24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 印

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (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
- 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□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。

2020年 3月16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 英男

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

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 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。

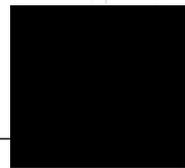
2020年 2 月 28 日

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 清志



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
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。

令和2年3月17日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原正

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
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) 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。

令和 2 年 3 月 17 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 大学院医学系研究科
氏名 門松 健彦

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (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:)

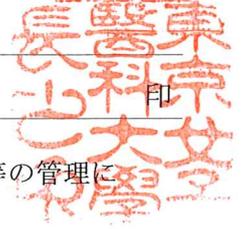
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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 丸 義朗



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・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 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。

令和 2 年 3 月 10 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 生命科学研究所長

氏名 垣塚 彰 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究所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□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
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 久保 千

次の職員の令和元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状況については以下のとおりです。

- 研究事業名 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登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (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。

令和 2年 3月 24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 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (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
- 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□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。

令和2年 3月 6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



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
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"/>	岩手医科大学医学部倫理委員会	<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"/>	岩手医科大学医学部倫理委員会	<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)

(※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: 経済的利益関係が無いため)
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。

2020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



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (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。

2020年 3 月 11 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医系科学研究科 名誉教授
(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。

令和2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

所属研究機関長 職名 院長

氏名 坂本 喜三郎

次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 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。

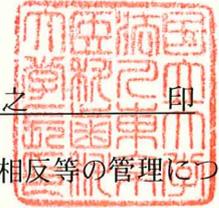
令和2年 3月 31日

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



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・特任教授
(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。

令和2年 2月 28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 印



次の職員の令和元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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 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。