

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 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和 3 (2 0 2 1) 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地域医療学 特任教授)

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 18
 伊藤 悦朗 (弘前大学大学院医学研究科地域医療学 特任教授)
 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 (弘前大学医学部附属病院小児科 医員)
2. 遺伝性鉄芽球性貧血 23
 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 25
 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 28
 真部 淳 (北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授)
5. 中央診断、DCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成 30
 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. 先天性溶血性貧血の診療ガイドラインの作成・疫学調査 33
 菅野 仁 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 教授)
 大賀 正一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授)
 山本 俊至 (東京女子医科大学医学部遺伝子医療センターゲノム診療科 教授)
 槍澤 大樹 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 講師)
 小倉 浩美 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 非常勤講師)
 山本 圭子 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 助教)
 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)
7. ファンconi貧血の遺伝子解析 38
 高田 穰 (京都大学大学院生命科学研究科 教授)

8. DBAと鑑別が必要な遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植法の検討	41
大賀 正一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授)	
菅野 仁 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 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)	
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)	
園田 素史 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 医員)	
槍澤 大樹 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 講師)	
9. DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	44
照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授)	
10. 遺伝性鉄芽球性貧血の新たな原因遺伝子の探索	47
古山 和道 (岩手医科大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	49
多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)	
12. 重症先天性好中球減少症の診療ガイドライン作成に関する研究	51
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	55
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. 先天性角化不全症の遺伝子診断	57
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	59

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

先天性骨髄不全症の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地域医療学 特任教授）

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、16例が新規登録され、5例（31%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに231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、132例（57.1%）に原因となるRP遺伝子およびGATA1遺伝子変異を見出した。2000年～2018年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、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。SAの新たな原因遺伝子を同定することを目的として、原因遺伝子として最も報告数が多いALAS2に注目し、ALAS2タンパク質と結合してその機能を調節するタンパク質の同定を試みた。その結果、いくつかのタンパク質がALAS2タンパク質と結合することが明らかとなった。成人を含む日本人FA患者163例に対する造血細胞移植成績を解析した。5年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ89%、71%、44%であった。MDS/白血病群における予後不良因子は、移植時18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDであった。15例に頭頸部、食道を中心とする二次がんの合併を認めた。FA類似の臨床症状を示し、その病態からFAの亜型とも考えられる新規の造血不全症ADH5/ALDH2欠損症（Aldehyde Degradation Deficiency症候群と命名）を発見し論文報告した。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。SRP54は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症（SCN）の原因遺伝子でもある。最近SRP54変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子としてELANEに次いで2番目に多いと予想される。さまざまな先天性造血不全症を疑った患者（n=999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 19例（TINF2 10例、TERT 4例、DKC1 5例）を遺伝子診断し得た。本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDCを含む骨髄不全症に対して、DCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていないDC5症例、不全型DC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血26症例、家族歴がある骨髄形成症候群7例症例に対してNPM1変異を検索したが、変異は認められなかった。本研究班で得られたデータをもとに、診療ガイドラインおよび重症度分類の小改訂を行った。さらに、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、患者のWeb登録が可能となった。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部教授
真部 淳：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：東京女子医科大学医学部教授
高田 穰：京都大学大学院生命科学研究科教授
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：弘前大学医学部附属病院医員
山本俊至：東京女子医科大学医学部教授
槍澤大樹：東京女子医科大学医学部講師
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師
山本圭子：東京女子医科大学医学部助教
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教講師
江口克秀：九州大学大学院医学研究院助教
園田素史：九州大学大学院医学研究院医員

A. 研究目的

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)、シュワッハマン・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。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。平成30年度からは、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、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。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。令和元年度は、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った。令和2~3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。令和元年度は、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った。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した。令和2~3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。

令和2年度

1) レジストリ構築

AMED松田班の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」構築を進める。症例数の最も多いDBA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

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重症度分類の改正を行う。なお、策定される治療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコールを含む実用的なものを策定する（伊藤、張替、大賀、真部、矢部、渡邊、小林、高橋）。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子解析研究は、2017年2月28日に一部改訂された3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（新ゲノム指針）に従い、学内の倫理委員会の承認を受けた後に行う。検体の採取にあたっては患者および家族に対

して事前に十分な説明を行い、文書による同意を得る。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。なお、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。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、既に学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

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。その結果、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。

成人を含む日本人ファンコニ貧血患者163例に対する造血細胞移植成績を解析した。5年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ89%、71%、44%であった。MDS/白血病群における予後不良因子は、移植時18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDであった。15例に頭頸部、食道を中心とする二次がんの合併を認めた。

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、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、承認が得られた。既に約50施設の研究実施許可も得られ、患者のWeb登録が可能となった。本レジストリは将来的に全ての先天性骨髄不全症候群の登録を目指す。レジストリ構築を円滑に進めるため、まず疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始する。新規の症例に加え、すでに診断された患者の登録を進めるため、これまでに弘前大学でDBAの遺伝子診断を行った患者の診療を行っている50施設以上が参加する。

2) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例16名の遺伝子診断を行い、5例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 3例、*RPS26* 1例、*GATA1* 1例) を同定した。これまでに231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、原因遺伝子変異を見出した症例数は、132例 (57.1%) となった。

b. FA

本年度は合計5例の症例解析の依頼を受け、実施した。その結果、2例で原因遺伝子を同定した。1例目は60代の高齢患者で、名古屋大学でのターゲットエクソームの結果、*FANCD2*の両アレル変異が認められた。国内最高齢かつ初の*FANCD2*変異症例として報告した。2例目は、小児の再生不良性貧血でFAが疑われ、ゲノムを検索したところ、*FANCG*変異 (c. 1066C>T) が両アレルで同定された。

また、FA類似の臨床症状を示し、その病態からFAの亜型とも考えられる新規の造血不全症 *ADH5/ALDH2* 欠損症 (Aldehyde Degradation Deficiency症候群と命名) を論文報告した。

c. SA

本研究期間内における登録症例はなかったが、1例の新規症例が登録される予定である。登録予定の症例は70代女性。20代の頃より原因不明の貧血があり骨髄異形成症候群 (MDS) として経過観察されていたが、2009年に骨髄検査を行ったところ、形態異常は指摘されず、かつ赤芽球過形成、鉄染色で環状鉄芽球の増加を認めたため、遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が疑われた。以後、鉄キレート療法と定期的な赤血球輸血で対処中である。現在、遺伝子解析の準備を進めている状況である。

SAの新たな原因遺伝子を同定することを目的として、原因遺伝子として最も報告数が多い*ALAS2*に注目し、*ALAS2*タンパク質と結合してその機能を調節するタンパク質の同定を試みた。その結果、いくつかのタンパク質が*ALAS2*タンパク質と結合することが明らかとなった。今後、それらのタンパク質が*ALAS2*タンパク質の機能にどのように関わるのか、さらなる検討が必要である。

d. CDA

2020年5月に14歳時にCDAと診断されたという現在34歳の男性から相談があった。診断後、脾摘をされたとのことであるが、現在貧血はなく元気にされているとのことであった。本研究に協力したいというご本人の希望をもとに当院を受診していただき、診察とCDAに関する実情を説明、同意をいただき名古屋大学へCDAを含む遺伝子検査を依頼した (結果は未回収)。

e. DC

さまざまな先天性造血不全症を疑った患者 (n=999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 19例 (*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 5例) を遺伝子診断し得た。

本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDCを含む骨髄不全症に対して、DCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていないDC5症例、不全型DC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血26症例、家族歴がある骨髄形成症候群7例症例に対して*NPM1*変異を検索したが、変異は認められなかった。

f. SDS

新たに2例が*SBDS*遺伝子変異解析により確定診断された。*SRP54*は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症 (SCN) の原因遺伝子でもある。最近*SRP54*変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子として*ELANE*に次いで2番目に多いと予想される。

g. CN

*SRP54*は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症 (SCN) の原因遺伝子でもある。最近*SRP54*変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子として*ELANE*に次いで2番目に多いと予想される。

h. CHA

1972年から2017年までに解析した120例のPKD症例について、その臨床像、血液・生化学データ、赤血球PK活性、遺伝子検査結果を総括した。PKD診断年齢の中央値は10（最小0-最大72）であり、性別は男性52名、女性68名であった。PKD患者の34.7%で両親の血族関係を認めた。患者の63.6%が新生児期に交換輸血を経験し、64.8%が診断までに赤血球輸血を経験した。47.7%に急性溶血発作の既往を認めた。53.1%の症例に脾腫を認め、そのうちの58.6%が脾臓摘出術を受けた。

Hb、網赤血球、間接ビリルビン、血清LDH、トランスフェリン飽和度、フェリチンの平均値は、8.8g/dL、13.0%、3.7mg/dL、587IU/L、57%、497 ng/mLであった。

遺伝子解析の結果、36PKD症例に2つのPKLR変異を有し、PKDと確定できた。42例の家族にヘテロ接合変異を同定した。

PKD症例の相対的な赤血球PK活性は対照の $38.5 \pm 3.7\%$ （平均 \pm SE）であったのに対し、ヘテロ接合体のそれは $58.5 \pm 3.3\%$ （平均 \pm SE）だった。ROC曲線を使用することにより、カットオフ限界を85.9%および79.8%と特定し、ヘテロ接合体/PKD患者を正常な被験者からそれぞれを区別できた。

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。

DBAに悪性腫瘍が合併することが知られているが、我が国の実態は不明であった。今回の疫学調査により、初めてDBAに伴う悪性腫瘍の全体像が明らかになった。

FAの治療は造血細胞移植により骨髄不全や血液腫瘍による死亡が著しく減少し、1980年代には18歳と言われていた平均寿命は30歳前後まで伸びている。一方で、長期生存に伴い二次がんは次の大きな障壁となっており、その対策は急務である。

今回、163例という過去最多の症例数をもとに、FA患者の長期生存率と予後不良因子の解析を行った。再不貧群の移植後成績は世界的に見ても良好であり、特にMDS/白血病群における予後不良因子に注目すると、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDが抽出された。

二次がんの予後不良因子として、海外からは放射線照射前処置と慢性GVHDが指摘されているが、今回の解析では単変量解析の段階で、いずれも有意差とはならなかった（照射レジメン； $p=0.368$ 、慢性GVHD； $p=0.404$ ）。実際には非血縁骨髄移植の生着率向上に少線量の放射線が必須で、慢性GVHDは急性GVHDの重症度を制御することで軽減に繋がることができるため、発がん高頻度の口腔～食道の照射量を減量したVMATの採用と、急性GVHDの予防に有効なATG/ALGの併用が望ましい。以上に加えて、臓器別の慎重かつ丁寧な長期フォローアップを行うことで、長期生存率の向上と二次がんの予防あるいは早期治療に貢献できる可能性がある。

このような活動を継続し、より多数の患者への分子診断を提供し、臨床情報を蓄積することで、今後の日本人FAおよびADD症候群の疫学を明らかにすることが重要である。特に、ADD症候群については、まだ確定した症例数も少なく、多数の症例を同定して、臨床像を明確にする努力が必要である。病態を明らかにする臨床研究を行い、その成果に基づいた診断基準やマネジメントガイドラインの策定が将来の目標である。

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これまでに計29例登録され、うち69%（20例）と大多数はX染色体上に存在する*ALAS2*の異常を認めた。本遺伝子変異に伴うXLSAは男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めたXLSAの20例中2例は女性におけるヘテロ変異例であった。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、*HSPA9*変異である。特に、最近本邦で認めた*HSPA9*変異例は全世界的にも頻度が少なく、今後の調査研究継続の重要性が示唆される。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

ALAS1は細胞内のヘム量を一定に保つために、ヘムによるネガティブフィードバックを転写、翻訳、分解の各段階で受けることは報告されている。我々が報告したClpXPによるヘム依存性のALAS1タンパク質の分解もその一環であると考えている。しかしながら、ALAS2は赤芽球内でヘモグロビンに大量のヘムを供給するために機能しているので、ALAS1のようなネガティブフィードバックは受けないと考えられていた。一方で、我々の検討結果ではALAS1とALAS2は同程度にCLPXと結合するようだが、ALAS2はALAS1に比べてFT293細胞内では明らかに安定的に存在していた。また、それは培養液中へのヘミンの添加に対しても明らかであった。その理由は現在のところ不明だが、シャペロンタンパク質であるHSPA9がALAS2と結合することと無関係ではないのではないかと推測している。すなわち、ALAS2タンパク質をClpXPによるヘム依存性分解からHSPA9が何らかの形で保護しているのではないかという仮説を立てて検証を続けている。HSPA9の機能喪失型変異は遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが既に報告されている。その発症メカニズムは、HSPA9の機能低下に伴いミトコンドリア内の鉄-硫黄クラスターの合成が減少し、その結果IRP1がALAS2 mRNAの5'UTRに存在するiron regulatory element (IRE) への結合を介してALAS2の翻訳を抑制するためであると報告されている。しかしながら、今回の我々の実験結果は、そのような作用に加えて、HSPA9がヘム存在下においてALAS2タンパク質を安定化する役割を持つ可能性を示唆するものと考えている。

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。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDANI*、*CI50RF41* (I型)、*SEC23B* (II型)、*KIF23* (III型)、*KLF1* (IV型)、*GATA1* (Ⅱ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。今回、新たな遺伝子としてアメリカから*VPS4A*の変異が報告されたが、この3人は発達遅滞を伴っており、新たな症候群である可能性もある。国内での検討も必要となる。

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。

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ときに、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。

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。SDSの移植適応は、重症骨髄不全、進行期MDS/AMLとなっているが、移植時期を決めるのは必ずしも容易ではない。診断例のフォローアップが重要である。

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。自己免疫性好中球減少症 (AIN) とは好発年齢が近いことから、両者を区別することは必要となる。しかし、すべての好中球減少患者で骨髄検査までは必要とはしない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の

有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでもAINとの鑑別が困難な場合のみ、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。血清中の抗好中球抗体の有無は擬陽性、偽陰性があるために、この所見のみで鑑別することは危険である。血清中のG-CSF濃度測定（保険適応外）ではSCNは著明な高値、AINではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。SCNでは口腔所見の悪化はST合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSFの好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSFの投与を継続する場合には、絶えず根治療法である造血細胞移植を考えた経過観察が重要である。

PKDは、解糖系の最も頻度の高い酵素欠損症であり、先天性溶血性貧血の重要な原因である。溶血の程度は、非常に軽度で完全に補償された形態から、輸血依存性を伴う生命を脅かす貧血まで、大きく異なる。この疾患は地理的に全世界で分布しているが、その頻度に関する検証済みのデータは無い。その理由の一つとして、診断ワークフローと酵素アッセイの解釈の難しさが挙げられる。

2016年に世界のPKD解析センター20カ所から24人の専門家が参加するグローバルPKD国際ワーキンググループが設立され、診断ガイドラインを確立するために、診断に直接関与するヨーロッパ、米国、および日本の専門家によって議論が開始され、PKD診断の臨床的および技術的側面について、幅広いコンセンサスが得られた。本研究結果は、PKD診断アルゴリズムを提供し、今後各国の医療関係者におけるPKDの認識を高めるのに役立つと考えられる。

PKDの治療は主に支持療法であり、定期的な赤血球輸血、脾臓摘出術、鉄過剰症のキレート療法で構成される。造血幹細胞移植（HSCT）は、PKDを治療する可能性があるが、PKDにHSCTを適用した結果は未だ総括されていない。今回、国際共同研究により、HSCTによって治療されたPKD症例の世界的なデータベースを作成し、PKDにおけるHSCTのガイドラインの確立に向けた最初のステップとして、適応症例および移植年齢と成績について検討した。その結果、遺伝子型から重症例と判断し得た症例に対してはヘモクロマトーシス発症前にHSCTを考慮すべきことが明らかになった。

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に合併する悪性腫瘍に関する貴重なデータが集積された。

FA患者の長期予後とQOLの維持には、予後不良因子に対応した移植方法の確立と移植後合併症の管理を行った上で、慎重かつ丁寧なフォローアップが必要である。FAと関連疾患の病態と臨床疫学の解明、さらには臨床現場へのフィードバックを目的として今後も研究継続が必要である。

新たなSA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SAの項の改訂・策定を行った。質量分析装置を用いた解析により、ALAS2タンパク質のミトコンドリア内における分解と安定化に関与する可能性があるタンパク質を同定した。今後、これらの分子の役割を更に明らかにすることは、SAの診断を進める上で重要な情報を提供しうるものと期待される。

DKCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異は、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。DKC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、中央診断による塗抹標本の評価、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。

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。診断例をフォローアップし、白血病発症予測因子が解明されることで、診療ガイドラインの一層の充実を検討する必要がある。

我が国のPKD症例の過半数は新生児期重症黄疸で交換輸血を経験し、その後も赤血球輸血を受けていた。小児期に診断が確定する例が多いが、中高年になってから診断された例も多々見受けられ

た。近年はNICUで診断される例が多くなってきているが、赤血球輸血依存性の重症例では赤血球PK活性による診断が困難なケースがある。輸血間隔が十分空いた症例では酵素診断は極めて有効であるが、輸血依存例では早期の遺伝子検査が必要である。具体的には、*PKLR* 遺伝子の両アレルに病的変異を有することを確認することが肝要であるが、場合によっては変異がイントロンに存在することもあり、注意が必要である。早期に確定診断が得られた症例では、ヘモクロマトーシス合併の有無を定期的な血液検査、画像診断で追跡する必要がある。両アレルにナンセンス変異、フレームシフト変異が同定される重症例に関しては早期の造血幹細胞移植が望ましい。我が国では既に二例の重症PKD患者に造血幹細胞移植が施行され、良好な結果を得ている。

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) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. **Blood** 2021;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.
- 2) Kudo K, Sato T, Takahashi Y, Yuzawa K, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shimada J, Otani K, Tuszimoto S, Kato M, Toki T, Terui K, Ito E. Association of Multiple Gene Polymorphisms Including Homozygous NUDT15 R139C With Thiopurine Intolerance During the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol** 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085. [Online ahead of print]
- 3) Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboonnam J, Zhang H, Liu HC, Ariffin H, Chen Z, Kham SKY, Nishii R, Hasegawa D, Fujimura J, Keino D, Kondoh K, Sato A, Ueda T, Yamamoto M, Taneyama Y, Hino M, Takagi M, Ohara A, Ito E, Koh K, Hori H, Manabe A, Yang JJ, Kato M. An international retrospective study for tolerability of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica** 2021. doi: 10.3324/haematol.2020.266320. [Online ahead of print]
- 4) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in *RPS19*. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021;1-16. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
- 5) Ikeda T, Ito Y, Mikami R, Matsuo K, Kawamura N, Yamoto A, Ito E. Fluctuations in internal cerebral vein and central side veins of preterm infants. **Pediatr Int**. 2021. doi: 10.1111/ped.14638. [Online ahead of print]
- 6) Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. **Leukemia** 2021;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
- 7) Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D.

- Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. **Leukemia** 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. [Online ahead of print]
- 8) Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E. A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119. [Online ahead of print]
 - 9) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012.
 - 10) Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H. Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. **Clin J Gastroenterol**. 2020;13(6):1173-1177. doi: 10.1007/s12328-020-01176-7.
 - 11) 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;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
 - 12) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki 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(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.
 - 13) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2020;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
 - 14) 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**. 2020;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
 - 15) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with *GATA1* mutation. **Haematologica** 2021; 106(2):635-640. doi: 10.3324/haematol.2019.242693.
 - 16) Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells. **Mod Rheumatol**.

- 2020;30(6):1074-1081. doi: 10.1080/14397595.2019.1682768.
- 17) 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.
 - 18) 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(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
 - 19) 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**. 2020;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
 - 20) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a *RUNX1* mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799.
 - 21) Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of $\gamma\delta$ T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. **Ann Hematol**. 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.
 - 22) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol**. 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
 - 23) Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. **Pediatr Int**. 2020;62(2):240-242.
 - 24) Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. **eJHaem** 2020;1(1):86-93.
 - 25) Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR. **Leukemia** 2021;35(1):259-263.
 - 26) 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 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
 - 27) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R,

- Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant.** 2020;55(7):1272-1281.
- 28) Sakaguchi Y, Natsume J, Kidokoro H, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Nakane T, Kawai H, Taoka T, Muramatsu H, Naganawa S, Takahashi Y. Change of White Matter Integrity in Children with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Pediatr Neurol.** 2020;111:78-84.
- 29) Torii Y, Horiba K, Hayano S, Kato T, Suzuki T, Kawada JI, Takahashi Y, Kojima S, Okuno Y, Ogi T, Ito Y. Comprehensive pathogen detection in sera of Kawasaki disease patients by high-throughput sequencing: a retrospective exploratory study. **BMC Pediatr.** 2020;20(1):482.
- 30) Hama A, Muramatsu H, Narita A, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia. **Pediatr Transplant.** 2020;24(7):e13828.
- 31) Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in *ALDH2* and *ADH5* impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. **Sci Adv.** 2020;6(51):eabd7197.
- 32) Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N. Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto μ TM, a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study. **Ther Apher Dial.** 2021 Apr 22. doi: 10.1111/1744-9987.13658. [Epub ahead of print]
- 33) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
- 34) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res.** 2020;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancer.14462.
- 35) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel α -Spectrin pathogenic variant in trans to α -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
- 36) Yamamoto-Shimojima 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(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432.
- 37) 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 natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica** 2020;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
- 38) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 39) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraiishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 40) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 41) Yamamoto S, Shiraiishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus. **Neonatology** 2021. (in press)
- 42) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 -. **臨床血液** 2020;61(5):484-490. doi: 10.11406/rinketsu.61.484.
- 43) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血・細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
- 44) Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. **J Radiat Res.** 2021;62(1):25-33. doi: 10.1093/jrr/rraa095. PMID: 33009557.
- 45) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Soback AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **Blood** 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782. PMID: 32735670.
- 46) Nakano T, Shoulkamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. **PLoS One** 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020. PMID: 32589683.
- 47) Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. **Oncogenesis** 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4. PMID: 32541651.
- 48) 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.** 2020 Jun;73(6):353-357. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206204. PMID: 31796633.
- 49) 望月綾子, 高田穰. 【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近

- の研究展開 Recent advances on the molecular function exerted by Fanconi anemia genes. *医学のあゆみ* 2021;274(12):1181-1188.
- 50) Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A. DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling. *Genome Instability & Disease* 2020;1(4):155-171.
- 51) 牟安峰, 平明日香, 松尾恵太郎, 高田穰. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素欠損によるファンconi貧血症類似の新たな遺伝性骨髄不全症候群の発見. *臨床血液* 2021. (in press)
- 52) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):e28736.
- 53) Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12):e28692.
- 54) Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. *Br J Haematol*. 2021;193(1):176-80.
- 55) Osonoi K, Kudo K, Kobayashi A, Matsukura D, Tanaka K, Terui K, Ito E. Comprehensive evaluation including ultrasound monitoring of fetal hemolytic disease in Rhesus E incompatibility. *弘前医学* 2020;71(1):71-74.
- 56) 照井君典, 伊藤悦朗. 【造血器腫瘍学 (第2版) - 基礎と臨床の最新研究動向 - 】小児造血器腫瘍の臨床 その他 Down症に伴う骨髄増殖症. *日本臨床増刊号* 2020;78:696-701.
- 57) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態. *血液内科* 2020;80(3):415-421.
- 58) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群関連白血病の分子病態. *小児科診療* 2020;83(4):497-504.
- 59) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia* 2020 Apr;34(4):1163-1168. doi: 10.1038/s41375-019-0626-2. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732719.
- 60) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. 2020 Nov;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852681.
- 61) Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M. IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):125-135. doi:10.1007/s10875-020-

- 00885-5. PMID: 33083971.
- 62) Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. **Front Immunol.** 2020 Jul 29;11:1617. doi:10.3389/fimmu.2020.01617. PMID: 32849547. PMCID: PMC7403177.
- 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-17 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079. PMID:31867619.
- 64) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. **Int Immunol.** 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043. PMID:32603428.
- 65) Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A. Disseminated *Aspergillus siamensis* infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease. **Rinsho Ketsueki** 2020;61(4):327-333. doi: 10.11406/rinketsu.61.327.
- 66) Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. **Int J Hematol.** 2020;113(2):302-307. doi: 10.1007/s12185-020-03004-7.
- 67) 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 cell transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematol Rep.** 2020;12(1):8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.
- 68) 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;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.
- 69) Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T. Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. **Sci Rep.** 2020;10(1):14859.
- 70) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群. **小児感染症学** (小児感染症学会編) pp.708, 朝倉書店, 2020.
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症候群における TAM から急性巨核芽球性白血病への進展の仕組み. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, WEB) . (口頭) .
- 2) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症の小児における TAM から骨髄性白血病進展の分子機構. **第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会** (2020 年 12 月 21-26 日, WEB) . (口頭) .
- 3) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀

- 正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月11日-11月8日, WEB). (口頭).
- 4) Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB). (ポスター).
- 5) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 62th American Society of Hematology** (2020年12月5-8日, WEB). (ポスター).
- 6) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB). (口頭).
- 7) Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB).
- 8) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB).
- 9) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Yamamori A, Yoshida T, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kitazawa H, Taniguchi R, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Allogeneic stem cell transplantation from alternative donors for children with aplastic anemia. **the 47th EBMT Annual Meeting** (2021年3月14-17日, WEB). (ポスター).
- 10) Narita A, Ito Y, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 重症再生不良性貧血における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた免疫抑制療法後のCMV/EBV再活性化. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB). (口頭).
- 11) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A, Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群166例に対する全エクソン解析. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB). (口頭).
- 12) 川島希, 伊藤雅文, 成田幸太郎, 市川大輔, 西川英里, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンconi貧血を背景にモノソミー7を有する骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの効果. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20-22日, WEB). (口頭).
- 13) Narita A, Ito Y, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Kojima S, Takahashi Y. Viral Reactivations in children with Aplastic Anemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20-22日, WEB). (口頭).
- 14) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A,

- Taro Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. Diagnostic Whole Exome Sequencing for 166 Patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndrome. **62nd ASH Annual Meeting and Exposition** (2020年12月5-8日, WEB) .
- 15) 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 濱田太立, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. 当施設におけるファンコニー貧血に対する造血幹細胞移植成績. **第43回日本造血細胞移植学会** (2021年3月4-6日, WEB) . (口頭) .
- 16) 玉井佳子, 大戸斉, 藤井伸治, 小郷博昭, 矢澤百合香, 谷内田尚美, 山本晃士, 阿南昌弘, 三谷絹子, 篠原茂, 菅野仁, 槍澤大樹, 岡本好雄, 長嶋宏晃, 久米田麻衣, 田中一人, 山田舞衣子, 北澤淳一. 未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):144.
- 17) 中林恭子, 木下明美, 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における輸血副作用報告の解析. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):159.
- 18) 中原衣里菜, 藤田浩, 中原美千代, 源川結, 伊東正剛, 吉橋知邦, 三澤正弘, 菅野仁, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. Donath-Landsteiner 抗体検出により早期診断と安全な寒冷暴露制限解除ができた PCH の一例. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):169.
- 19) 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血管管理料適正使用加算取得のための検討. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):173.
- 20) 石田篤正, 榎木美佳, 中島久晴, 高木豊雅, 津田勝代, 枅尾和江, 胡内久美子, 八木秀男, 小倉浩美, 青木貴子, 菅野仁, 中村文彦. 脱水型遺伝性有口赤血球症に合併した鉄過剰症に対する赤血球除去療法. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 21) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 22) 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 安村敏, 山本晃士, 横澤章彦, 米村雄士, 牧野茂義. (セミナー) 血液製剤使用実態調査について. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28-30日, 紙上開催) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):132.
- 23) 菅野仁, 小倉浩美, 山本俊至. (シンポジウム) 溶血性貧血の分子病態と新規治療. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月11日-11月8日, WEB) .
- 24) 難波貴弘, 樋口洋介, 越智元春, 西村佑真, 浦田奈生子, 江渕有紀, 森茂弘, 井上拓志, 清水順也, 古城真秀子, 菅野仁, 久保俊英. 重症な溶血性貧血のため輸血を要した乳児濃縮赤血球症の1例. **第72回中国四国小児科学会** (2020年11月28-29日, 広島) . (口演) .
- 25) 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至. 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の1例. **第62回日本小児神経学会学術集会** (2020年8月18-20日, WEB) . (ポスター) .
- 26) 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野仁, 山本俊至. Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した2例. **第44回日本遺伝カウンセリ**

- ング学会学術集会 (2020年7月3-5日, WEB).
(ポスター) .
- 27) Grace RF, Boscoe AN, Bowden C, Glader B, Kanno H, Layton DM, van Beers E, Corrons JL, Yan Y, Bianchi P. Baseline Characteristics of Patients in Peak: A Global, Longitudinal registry of Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. **62nd ASH** (2020年12月5-8日, WEB) . (ポスター) .
- 28) Okamoto Y, Abe M, Anfeng M, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobek A, Bielinsky AK, Takata M. Loss of *SLFN11* gene expression rescues the Fanconi anemia phenotype by stabilizing stalled replication forks. **2020 Fanconi Anemia Research Fund** (2020年9月15-17日, Virtual Scientific Symposia) .
- 29) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Aldehyde clearance by ADH5 and ALDH2 is essential for human hematopoiesis. **2020 National Taiwan University-Kyoto University-University of Tsukuba Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine Program** (2020年12月19日, Invited) .
- 30) 山本和彦, 森美奈子, 近藤英生, 池内一廣, 村松秀城, 奥野友介, 平明日香, 山本宜和, 新谷大悟, 吉田親正, 小島勢二, 高田穰, 今城健二. 60歳以上まで生存した日本初の *FANCD2* 変異ファンconi貧血の1例. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月11日-11月8日, WEB) . (ポスター) .
- 31) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植: Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症の予後と課題. **第11回日本血液学会九州地方会** (2021年3月13日, WEB) .
- 32) 江口克秀, 石村匡崇, 大賀正一. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndrome in Japan. **第27回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2020年11月8日, WEB) .
- 33) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito AM, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Etoposide, Cytarabine and Mitoxantrone- or Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Based Intensive Reinduction Chemotherapy Is Recommended for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: The Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R Study. **American Society of Hematology 62th Annual Meeting** (2020年12月5-8日, WEB) . (ポスター) .

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地域医療学 特任教授）

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（弘前大学医学部附属病院小児科 医員）

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 23 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 16 例中 5 例（31%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 231 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、132 例（57.1%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 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、7 例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は 28 歳であった。本年度の後方視的調査により、悪性腫瘍の合併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。難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、患者の Web 登録が可能となった。

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 23 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。令和元年度は、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。令和 2～3 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16名の遺伝子診断を行い、5例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 3例、*RPS26* 1例、*GATA1* 1例) を同定した。これまでに231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、原因遺伝子変異を見出した症例数は、132例 (57.1%) 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。その結果、7例で悪性腫瘍 (骨髄異形成症候群 (3)、乳癌 (2)、大腸癌 (1)、原発不明癌 (1)) の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。

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、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、承認が得られた。本レジストリは将来的に全ての先天生骨髄不全症候群の登録を目指す、レジストリ構築を円滑に進めるため、まず疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始する。新規の症例に加え、すでに診断された患者の登録を進めるため、これまでに弘前大学でDBAの遺伝子診断を行った患者の診療を行っている50施設以上が参加する。

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。

DBAに悪性腫瘍が合併することが知られているが、我が国の実態は不明であった。今回の疫学調査により、初めてDBAに伴う悪性腫瘍の全体像が明らかになった。

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に合併する悪性腫瘍に関する貴重なデータが集積された。

本研究班の成果を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) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. **Blood** 2021;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.202009111.
- 2) Kudo K, Sato T, Takahashi Y, Yuzawa K, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shimada J, Otani K, Tusjimoto S, Kato M, Toki T, Terui K, Ito E. Association of Multiple Gene Polymorphisms Including Homozygous NUDT15 R139C With Thiopurine Intolerance During the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085. [Online ahead of print]
- 3) Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboonnam J, Zhang H, Liu HC, Ariffin H, Chen Z, Kham SKY, Nishii R, Hasegawa D, Fujimura J, Keino D, Kondoh K,

- Sato A, Ueda T, Yamamoto M, Taneyama Y, Hino M, Takagi M, Ohara A, Ito E, Koh K, Hori H, Manabe A, Yang JJ, Kato M. An international retrospective study for tolerability of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica** 2021. doi: 10.3324/haematol.2020.266320. [Online ahead of print]
- 4) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in *RPS19*. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021;1-16. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
 - 5) Ikeda T, Ito Y, Mikami R, Matsuo K, Kawamura N, Yamoto A, Ito E. Fluctuations in internal cerebral vein and central side veins of preterm infants. **Pediatr Int**. 2021. doi: 10.1111/ped.14638. [Online ahead of print]
 - 6) Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. **Leukemia** 2021;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
 - 7) Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. **Leukemia** 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. [Online ahead of print]
 - 8) Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E. A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119. [Online ahead of print]
 - 9) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012.
 - 10) Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H. Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. **Clin J Gastroenterol**. 2020;13(6):1173-1177. doi: 10.1007/s12328-020-01176-7.
 - 11) 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;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
 - 12) 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(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.

- 13) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 2020;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 14) 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.** 2020;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
- 15) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with *GATA1* mutation. **Haematologica.** 2021; 106(2):635-640. doi: 10.3324/haematol.2019.242693.
- 16) Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells. **Mod Rheumatol.** 2020;30(6):1074-1081. doi: 10.1080/14397595.2019.1682768.
- 17) 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.
- 18) 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(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
- 19) 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.** 2020;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症候群における TAM から急性巨核芽球性白血病への進展の仕組み. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, WEB) . (口頭) .
- 2) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症の小児における TAM から骨髄性白血病進展の分子機構. **第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会** (2020 年 12 月 21-26 日, WEB) . (口頭) .
- 3) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. **ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊の前**

処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性.
第 82 回 日本血液学会学術集会 (2020 年 10 月
11 日-11 月 8 日, WEB) . (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

遺伝性鉄芽球性貧血

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

研究要旨： 遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝に関わる遺伝子の先天的異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。希少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は赤血球におけるヘム合成系の初発酵素である赤血球型5-アミノレブリン酸合成酵素（*ALAS2*）の変異により発症するX連鎖性鉄芽球性貧血（*XLSA*）であるが、既知の遺伝子に変異が認められない症例も複数存在し、その発症機序は十分に解明されていない。本研究期間内における登録症例はなかったが、1例の新規症例が登録される予定である。

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的異常により発症する稀な疾患であるため、その頻度、病態については不明である。本研究では、本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態、遺伝子異常を明らかにし、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

登録予定の症例は70代女性。20代の頃より原因不明の貧血があり骨髄異形成症候群（*MDS*）として経過観察されていたが、2009年に骨髄検査を行ったところ、形態異常は指摘されず、かつ赤芽球過形成、鉄染色で環状鉄芽球の増加を認めたため、遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が疑われた。以後、鉄キレート療法と定期的な赤血球輸血で対処中である。現在、遺伝子解析の準備を進めている状況である。

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これまでに計29例登録され、うち69%（20例）と大多数はX染色体上に存在する*ALAS2*の異常を認めた。本遺伝子変異に伴う*XLSA*は男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めた*XLSA*の20例中2例は女性におけるヘテロ変異例であった。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、*HSPA9*変異である。特に、最近本邦で認めた*HSPA9*変異例は全世界的にも頻度が少なく、今後の調査研究継続の重要性が示唆される。本研究成果が

今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

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) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a *RUNX1* mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799.
- 2) Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of $\gamma\delta$ T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. **Ann Hematol**. 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB) . (ポスター) .
- 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 62th American Society of Hematology** (2020年12月5-8日, WEB) . (ポスター) .

- 3) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB) . (口頭) .
- 1) Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB) .
- 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB) .

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：成人を含む日本人ファンconi貧血患者 163 例に対する造血細胞移植成績を解析した。5 年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ 89%、71%、44%であった。MDS/白血病群における予後不良因子は、移植時 18 歳以上、ATG/ALG を用いない前処置、Grade II -IV の急性 GVHD であった。15 例に頭頸部、食道を中心とする二次がんの合併を認めた。

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、予後不良因子に対応した移植方法を開発して、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

日本造血細胞移植データセンターに登録された我が国の成人を含むFA患者を対象に、再生不良性貧血（以下、再不貧）、骨髄異形成症候群（以下、MDS）あるいは急性白血病（以下、白血病）等の病型別の5年生存率を解析し、予後不良病型における予後因子を抽出する。以上で明らかになった予後不良因子に対応した移植前処置の確立、GVHDを初めとする移植関連合併症対策を検討し、長期予後の改善と生活の質（QOL）の向上をもたらす移植方法を提示する。

（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

成人を含む日本人FA貧血患者163例が対象で、病

型別の内訳は、再不貧が118例、MDSが30例、白血病が15例であった。病型別の性差、ドナーのHLA適合度、照射レジメンの採用、GVHD予防法には有意差が無かったが、移植時年齢はMDS/白血病群で18歳以上が多く（ $p<0.001$ ）、ATG/ALGを用いた前処置は再不貧群に多かった（ $p<0.001$ ）。5年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ89%、71%、44%であった。多変量解析で明らかになったMDS/白血病群における予後不良因子は、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II -IVの急性GVHDであった。15例に二次がんの合併を認め、うち12例は頭頸部がん、食道がんで、3例は舌がん（2例）あるいは食道がんで死亡したが、9例は移植後6～19年を経て生存中である。残る3例はドナー細胞で発症したAML、非ホジキンリンパ腫、肝炎後の肝がんがそれぞれ1例で、いずれも二次がんにより死亡した。

前年度に口腔がんや食道がん対策として、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4例のフォローアップでは、いずれの症例も慢性GVHDの合併無く、良好な粘膜状態とQOLを保って社会復帰している。

D. 考察

FAの治療は造血細胞移植により骨髄不全や血液腫瘍による死亡が著しく減少し、1980年代には18歳と言われていた平均寿命は30歳前後まで伸びている。一方で、長期生存に伴い、二次がんは次の大きな障

壁となっており、その対策は急務である。今回、163例という過去最多の症例数をもとに、FA患者の長期生存率と予後不良因子の解析を行った。再不貧群の移植後成績は世界的に見ても良好であり、特にMDS/白血病群における予後不良因子に注目すると、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDが抽出された。

二次がんの予後不良因子として、海外からは放射線照射前処置と慢性GVHDが指摘されているが、今回の解析では単変量解析の段階で、いずれも有意差とはならなかった（照射レジメン； $p=0.368$ 、慢性GVHD； $p=0.404$ ）。実際には非血縁骨髄移植の生着率向上に少線量の放射線が必須で、慢性GVHDは急性GVHDの重症度を制御することで軽減に繋げることができるため、発がん高頻度の口腔～食道の照射量を減量したVMATの採用と、急性GVHDの予防に有効なATG/ALGの併用が望ましい。以上に加えて臓器別の慎重かつ丁寧な長期フォローアップを行うことで、長期生存率の向上と二次がんの予防あるいは早期治療に貢献できる可能性がある。

E. 結論

FA患者の長期予後とQOLの維持には、予後不良因子に対応した移植方法の確立と移植後合併症の管理を行った上で、慎重かつ丁寧なフォローアップが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/

j.molcel.2020.10.012. PMID: 33147438. [Online ahead of print]

- 2) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol**. 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
- 3) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2021;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. PMID: 32948829.
- 4) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant**. 2020 Jul;55(7):1272-1281. doi: 10.1038/s41409-020-0948-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32444864.
- 5) 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 Apr;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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かった。本研究により我が国におけるCDAの実態を明らかにし、最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

従来行われている日本小児血液学会疾患登録、中央診断事業をもとに、我が国におけるCDAの把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にするが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるため、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく一般小児科医にも協力してもらう。

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。今回新たな知見として、重度の神経発達遅滞を伴う症候性CDAの3例で*VPS4A*のミスセンス変異が同定された。同変異により網赤血球の成熟ができないことが推測され、同変異を導入したiPS細胞にて増血異常が再現された（Seu KG. *Am J Hum Genet* 2020;107:1149-1156）。また、新たな治療として、Type IのCDAの患者7人（4歳から16歳）にペグインターフェロンアルファ2aを90-180 μ g/週1回で開始し、治療反応に準じて投与量を調整し週1回投与を行うという介入治療を行ったところ、5人で良好な反応があったことがイスラエルから報告された（Abu-Quider A. *Eur J Haematol.* 2020;105:216-222）。なお、国内で臨床的にCDAと診断された症例を対象にエクソーム解析を行い検討したが、新たな遺伝子異変は同定されなかった。

D. 考察

本研究班の活動により、我が国でもCDA患者が一定数存在することを示されてきたが、諸外国に比べ稀なのか、軽症例が見逃されているかは、未だに不明である。遺伝子解析を進めるとともにスクリーニングする集団を広げて実態を明らかにする必要がある。

ある。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDANI*、*C15ORF41* (I型)、*SEC23B* (II型)、*KIF23* (III型)、*KLF1* (IV型)、*GATA1* (Ⅱ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。今回、新たな遺伝子としてアメリカから*VPS4A*の変異が報告されたが、この3人は発達遅滞を伴っており、新たな症候群である可能性もある。国内での検討も必要となる。

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) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799.
- 2) Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. **Pediatr Int**. 2020;62(2):240-242.
- 3) Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. **eJHaem** 2020;1(1):86-93.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

中央診断、DCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 高橋義行（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨：日本小児血液学会（現日本小児血液・がん学会）は平成21年2月より再生不良性貧血（AA）、骨髄異形成症候群（MDS）および先天性造血不全症候群（CBFS）を対象とした中央診断を開始した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を2施設（名古屋大学、聖路加国際病院）で、骨髄病理標本を1施設（名古屋第一赤十字病院）で行った。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999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）19例（*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 5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、診療ガイドを作成した。中央診断および遺伝子診断により先天性造血不全症の診断精度の向上が可能となり、診療ガイドの利用により適切な患者診療が可能となる。

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関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、テロメラーゼ-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関わる*DKC1*、*TERT*、*TERC*、*RTEL1*、*NOP10*、*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、いま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=999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 19例（*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 5例）を遺伝子診断し得た。19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13例中10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、遺伝性骨髄不全症候群の診断におけるテロメア長解析の意義について論文発表を行った。

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ときに、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、中央診断による塗抹標本の評価、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) Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR. **Leukemia** 2021;35(1):259-263.
- 2) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who

received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol.** 2021;113(1):134-144.

- 3) 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;111(6):869-876.
- 4) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/ cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant.** 2020;55(7):1272-1281.
- 5) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 2020 Sep 18. doi:10.1038/s41409-020-01056-1.
- 6) Sakaguchi Y, Natsume J, Kidokoro H, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Nakane T, Kawai H, Taoka T, Muramatsu H, Naganawa S, Takahashi Y. Change of White Matter Integrity in Children With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Pediatr Neurol.** 2020;111:78-84.
- 7) Torii Y, Horiba K, Hayano S, Kato T, Suzuki T,

Kawada JI, Takahashi Y, Kojima S, Okuno Y, Ogi T, Ito Y. Comprehensive pathogen detection in sera of Kawasaki disease patients by high-throughput sequencing: a retrospective exploratory study. **BMC Pediatr.** 2020;20(1):482.

- 8) Hama A, Muramatsu H, Narita A, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia. **Pediatr Transplant.** 2020;24(7):e13828.
- 9) Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. **Sci Adv.** 2020;6(51):eabd7197.

2. 学会発表

- 1) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Yamamori A, Yoshida T, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kitazawa H, Taniguchi R, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Allogeneic stem cell transplantation from alternative donors for children with aplastic anemia. **the 47th EBMT Annual Meeting** (2021年3月14-17日, WEB) . (ポスター) .
- 2) Narita A, Ito Y, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 重症再生不良性貧血における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた免疫抑制療法後のCMV/EBV再活性化. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日,

WEB) . (口頭) .

- 3) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A, Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群166例に対する全エクソン解析. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB) . (口頭) .
- 4) 川島希, 伊藤雅文, 成田幸太郎, 市川大輔, 西川英里, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニー貧血を背景にモノソミー7を有する骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの効果. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20-22日, WEB) . (口頭) .
- 5) Narita A, Ito Y, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Kojima S, Takahashi Y. Viral Reactivations in children with Aplastic Anemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20-22日, WEB) . (口頭) .
- 6) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A, Taro Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. Diagnostic Whole Exome Sequencing for 166 Patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndrome. **62nd ASH Annual Meeting and Exposition** (2020年12月5-8日, WEB) .
- 7) 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 濱田太立, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. 当施設におけるファンコニー貧血に対する造血幹細胞移植成績. **第43回日本造血細胞移植学会** (2021年3月4-6日, WEB) . (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

先天性溶血性貧血の診療ガイドラインの作成・疫学調査

研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 教授）
大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
研究協力者 山本俊至（東京女子医科大学医学部遺伝子医療センターゲノム診療科 教授）
槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 講師）
小倉浩美（ 同 非常勤講師）
山本圭子（ 同 助教）
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）

研究要旨：ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血（PKD）は解糖系酵素による先天性溶血性貧血で最も頻度の高い疾患である。2016年に世界のPKD解析センター20カ所から24人の専門家が参加してグローバルPKD国際ワーキンググループが設立され、診断ガイドラインを確立した。並行して1972年から2017年までに我々が解析した120例のPKD症例について、その臨床像、血液・生化学データ、赤血球PK活性、遺伝子検査結果を総括した。これらの成果は我が国の診療におけるPKDの認識を高めるのに役立つと考えられる。

A. 研究目的

先天性溶血性貧血（CHA）は主として赤血球膜・酵素およびヘモグロビン（Hb）遺伝子変異によって生じ、重症例では胎児死亡、赤血球輸血依存、二次性ヘモクロマトーシスなどを発症するため患者QOLは極めて低い（文献1）。現在CHAの主な病型は小児慢性特定疾患に指定されている（文献2）が、未だ指定難病にはなっていない。今回、CHAの病型のうち、小児期のみならず成人期にも長期療養を必要とする五つの病型（表）について診療ガイドラインおよび重症度分類を策定した。

表 長期療養を必要とする五つのCHA病型

- 1) 口唇赤血球症のうち脱水型遺伝性有口赤血球症 (dehydrated hereditary stomatocytosis; DHS)
- 2) ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血 (pyruvate kinase deficiency; PKD)
- 3) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症 (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G6PD)
- 4) サラセミア (thalassemia)
- 5) 不安定ヘモグロビン症 (unstable hemoglobinopathy)

特に、解糖系酵素異常症の中で最も高頻度であるピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血（PKD）については、国際共同研究により、診断ガイドラインを策定した（文献3）、造血幹細胞移植の適応（文献4）について解析したので報告する。

B. 研究方法

1972年から2017年までに解析した120例のPKD症例について、その臨床像、血液・生化学データ、赤血球PK活性、遺伝子検査結果を総括した（文献5）。

C. 研究結果

PKD診断年齢の中央値は10（最小0-最大72）であり、性別は男性52名、女性68名であった。PKD患者の34.7%で両親の血族関係を認めた。患者の63.6%が新生児期に交換輸血を経験し、64.8%が診断までに赤血球輸血を経験した。47.7%に急性溶血発作の既往を認めた。53.1%の症例に脾腫を認め、そのうちの58.6%が脾臓摘出術を受けた。

Hb、網赤血球、間接ビリルビン、血清LDH、トランスフェリン飽和度、フェリチンの平均値は、8.8g/dL、13.0%、3.7mg/dL、587IU/L、57%、497 ng/mLであった。

遺伝子解析の結果、36PKD症例に2つのPKLR変異を有し、PKDと確定出来た。42例の家族にヘテロ接合変異を同定した。

PKD症例の相対的な赤血球PK活性は対照の $38.5 \pm 3.7\%$ （平均 \pm SE）であったのに対し、ヘテロ接合体のそれは $58.5 \pm 3.3\%$ （平均 \pm SE）だった。ROC曲線を

使用することにより、カットオフ限界を85.9%および79.8%と特定し、ヘテロ接合体/PKD患者を正常な被験者からそれぞれを区別できた。

D. 考察

PKDは、解糖系の最も頻度の高い酵素欠損症であり、先天性溶血性貧血の重要な原因である。溶血の程度は、非常に軽度で完全に補償された形態から、輸血依存性を伴う生命を脅かす貧血まで、大きく異なる（文献6）。この疾患は地理的に全世界で分布しているが、その頻度に関する検証済みのデータは無い。その理由の一つとして、診断ワークフローと酵素アッセイの解釈の難しさが挙げられる。

2016年に世界のPKD解析センター20カ所から24人の専門家が参加するグローバルPKD国際ワーキンググループが設立され、診断ガイドラインを確立するために、診断に直接関与するヨーロッパ、米国、および日本の専門家によって議論が開始され、PKD診断の臨床的および技術的側面について、幅広いコンセンサスが得られた（文献3）。本研究結果は、PKD診断アルゴリズムを提供し、今後各国の医療関係者におけるPKDの認識を高めるのに役立つと考えられる。

PKDの治療は主に支持療法であり、定期的な赤血球輸血、脾臓摘出術、鉄過剰症のキレート療法で構成される。造血幹細胞移植（HSCT）は、PKDを治療する可能性があるが、PKDにHSCTを適用した結果は未だ総括されていない。今回国際共同研究により、HSCTによって治療されたPKD症例の世界的なデータベースを作成し、PKDにおけるHSCTのガイドラインの確立に向けた最初のステップとして、適応症例および移植年齢と成績について検討した。その結果、遺伝子型から重症例と判断し得た症例に対してはヘモクロマトーシス発症前にHSCTを考慮すべきことが明らかになった。

E. 結論

我が国のPKD症例の過半数は新生児期重症黄疸で交換輸血を経験し、その後も赤血球輸血を受けていた。小児期に診断が確定する例が多いが、中高年になってから診断された例も多々見受けられた。近年はNICUで診断される例が多くなってきているが、赤血球輸血依存性の重症例では赤血球PK活性によ

る診断が困難なケースがある。輸血間隔が十分空いた症例では酵素診断は極めて有効であるが、輸血依存例では早期の遺伝子検査が必要である。具体的にはPKLR 遺伝子の両アレルに病的変異を有することを確認することが肝要であるが、場合によっては変異がイントロンに存在することもあり、注意が必要である（文献1）。

早期に確定診断が得られた症例では、ヘモクロマトーシス合併の有無を定期的な血液検査、画像診断で追跡する必要がある。両アレルにナンセンス変異、フレームシフト変異が同定される重症例に関しては早期の造血幹細胞移植が望ましい。我が国では既に二例の重症PKD患者に造血幹細胞移植が施行され、良好な結果を得ている（文献7, 8）。

文献

1. 菅野仁, 小倉浩美. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. 臨床血液 2021;62(5). (印刷中)
2. 血液疾患の疾患一覧, 小児慢性特定疾病情報センター. <https://www.shouman.jp/disease/search/group/list/09/%E8%A1%80%E6%B6%B2%E7%96%BE%E6%82%A3/#8>.
3. Bianchi P, Fermo E, Glader B, et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2019;94:149-161. doi: 10.1002/ajh.25325.
4. van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, et al. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica* 2018;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857.
5. Iwasaki T, Utsugisawa T, Yamamoto T, Ogura H, Aoki T, Okamoto Y, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Kanno H. Pyruvate kinase deficiency in Japan: A summary of clinical feature, laboratory data, and enzymatic diagnosis. <https://library.chaweb.org/cha/2018/stockholm/214856/taiju.utsugisawa.pyruvate.kinase.deficiency.in.japan.a.summary.of.clinical.html>.
6. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al. Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from

the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood* 2018;131:2183-2192. doi: 10.1182/blood-2017-10-810796.

7. Akiyoshi K, Sekiguchi K, Okamoto T, et al. Cord blood transplantation in a young child with pyruvate kinase deficiency. *Pediatr Int*. 2016;58:634-636. doi: 10.1111/ped.12889.
8. Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia. *Hematol Rep*. 2020;12:8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N. Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto μ TM, a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study. **Ther Apher Dial**. 2021 Apr 22. doi: 10.1111/1744-9987.13658. [Epub ahead of print]
- 2) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var**. 2020;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
- 3) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimajima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res**. 2020;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancer.14462.
- 4) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel α -Spectrin pathogenic variant in trans to α -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
- 5) 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(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432.
- 6) 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 natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica**. 2020;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
- 7) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. [Online ahead of print]
- 8) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial

- calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 9) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraiishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
 - 10) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
 - 11) Yamamoto S, Shiraiishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus. **Neonatology** 2021. (in press)
 - 12) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 -. **臨床血液** 2020;61(5):484-490. doi: 10.11406/rinketsu.61.484.
 - 13) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血・細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
2. 学会発表
- 1) 玉井佳子, 大戸齊, 藤井伸治, 小郷博昭, 矢澤百合香, 谷内田尚美, 山本晃士, 阿南昌弘, 三谷絹子, 篠原茂, 菅野仁, 槍澤大樹, 岡本好雄, 長嶋宏晃, 久米田麻衣, 田中一人, 山田舞衣子, 北澤淳一. 未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (口演). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):144.
 - 2) 中林恭子, 木下明美, 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における輸血副作用報告の解析. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (口演). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):159.
 - 3) 中原衣里菜, 藤田浩, 中原美千代, 源川結, 伊東正剛, 吉橋知邦, 三澤正弘, 菅野仁, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. Donath-Landsteiner 抗体検出により早期診断と安全な寒冷暴露制限解除ができた PCH の一例. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):169.
 - 4) 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血管理料適正使用加算取得のための検討. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):173.
 - 5) 石田篤正, 榎木美佳, 中島久晴, 高木豊雅, 津田勝代, 栢尾和江, 胡内久美子, 八木秀男, 小倉浩美, 青木貴子, 菅野仁, 中村文彦. 脱水型遺伝性有口赤血球症に合併した鉄過剰症に対する赤血球除去療法. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
 - 6) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
 - 7) 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 安村敏, 山本晃士, 横濱章彦, 米村雄士, 牧野茂義. (セミナー) 血液製剤使用実態調査について. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28-30 日, 紙上開催). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):132.
 - 8) 菅野仁, 小倉浩美, 山本俊至. (シンポジウ

ム) 溶血性貧血の分子病態と新規治療. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, WEB) .

- 9) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. **ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性.** **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, WEB) . (口頭) .
- 10) 難波貴弘, 樋口洋介, 越智元春, 西村佑真, 浦田奈生子, 江渕有紀, 森茂弘, 井上拓志, 清水順也, 古城真秀子, 菅野仁, 久保俊英. **重症な溶血性貧血のため輸血を要した乳児濃縮赤血球症の 1 例.** **第 72 回中国四国小児科学会** (2020 年 11 月 28-29 日, 広島) . (口演) .
- 11) 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至. **選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例.** **第 62 回日本小児神経学会学術集会** (2020 年 8 月 18-20 日, WEB) . (ポスター) .
- 12) 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野仁, 山本俊至. **Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例.** **第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会** (2020 年 7 月 3-5 日, WEB) . (ポスター) .
- 13) Grace RF, Boscoe AN, Bowden C, Glader B, Kanno H, Layton DM, van Beers E, Corrons JLV, Yan Y, Bianchi P. **Baseline Characteristics of Patients in Peak: A Global, Longitudinal registry of Patients with Pyruvate Kinase Deficiency.** **62nd ASH** (2020 年 12 月 5-8 日, WEB) . (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

ファンconi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 教授）

研究要旨：日本人でファンconi貧血（FA）を疑われた患者の遺伝子解析を継続実施している。本年度は、合計5例の症例解析の依頼を受け、実施した。また、FA類似の臨床症状を示し、その病態からFAの亜型とも考えられる新規の造血不全症ADH5/ALDH2欠損症（Aldehyde Degradation Deficiency症候群と命名）を論文報告した。

A. 研究目的

ファンconi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に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。逆に、FAでない症例に本症を疑ったために非適切なプロトコールによる造血幹細胞移植を行い、無効となることも考えられる。

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と類似疾患の分子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を疑われた患者サンプルからゲノムを分離し、必要に応じて、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。また、患者によっては、我々が発見したFA類似症状を示すAldehyde Degradation Deficiency症候群を疑

って、同じく既知のADH5変異4種を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。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、「ファンconi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

2020年度は、5例のFAないしADD症候群の疑い症例を検索した。

- ① 若年者の再生不良性貧血症例で、ADD症候群を疑ってADH5の既知+変異を検索したが、正常であった。また、染色体脆弱性試験も正常で、FAとADD症候群は否定された。
- ② 60代の高齢患者で、名大でのターゲットエクソームの結果、FANCD2の両アレル変異が認められた。国内最高齢かつ初のFANCD2変異症例として報告した（日本血液学会ポスター）。
- ③ 小児の再生不良性貧血でFAが疑われ、ゲノムを検索したところ、FANCG変異（c. 1066C>T）が両アレルで同定された。
- ④ 若年発症のがん患者で、がん細胞においてターゲットエクソームでFANCGの片アレル変異が同定された患者のジャームラインの検索を依頼された。FANCGの変異はジャームラインでも片アレルであった。この患者は、固形がん以外、FAの症状所見はなく、染色体脆弱性もな

いことが判明し、FAではないと考えられた。
より広範なゲノム検索が適切と考えられた。

- ⑤ 臨床的にファンconi貧血に一致するが、ターゲットエクソームでFANCGが片アレル変異しか同定できない患児の父親から、直接電話でADH5の検索を依頼された。一応、さまざまな見地からその可能性はないことを伝えたが、希望が強く、主治医から検体が送られ、ADH5の既知変異部位を検索した。やはり異常は認められなかった。

D. 考察

このような活動を継続し、より多数の患者への分子診断を提供し、臨床情報を蓄積することで、今後の日本人FAおよびADD症候群の疫学を明らかにすることが重要である。特に、ADD症候群については、まだ確定した症例数も少なく、多数の症例を同定して、臨床像を明確にする努力が必要である。病態を明らかにする臨床研究を行い、その成果に基づいた診断基準やマネジメントガイドラインの策定が将来の目標である。

E. 結論

FAと関連疾患の病態と臨床疫学の解明、さらには臨床現場へのフィードバックを目的として、今後も研究継続が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS *ADH5/ALDH2* deficiency. **Blood** 2021;1137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111. PMID: 33512438.
- 2) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A,

Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two aldehyde clearance systems are essential to prevent lethal formaldehyde accumulation in mice and humans. **Mol Cell**. 2020 Dec 17;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. PMID: 33147438.

- 3) Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. **J Radiat Res**. 2021;62(1):25-33. doi: 10.1093/jrr/rraa095. PMID: 33009557.
- 4) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Soback AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **Blood** 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782. PMID: 32735670.
- 5) Nakano T, Shoukamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. **PLoS One** 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020. PMID: 32589683.
- 6) Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. **Oncogenesis** 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4. PMID: 32541651.
- 7) 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.** 2020 Jun;73(6):353-357. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206204. PMID: 31796633.

日本血液学会学術集会 (2020年10月11日-11月8日, WEB)。(ポスター)。

- 8) 望月綾子, 高田穰. 【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近の研究展開 Recent advances on the molecular function exerted by Fanconi anemia genes. **医学のあゆみ** 2021;274(12):1181-1188.
- 9) Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A. DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling. **Genome Instability & Disease** 2020;1(4):155-171.
- 10) 牟安峰, 平明日香, 松尾恵太郎, 高田穰. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素欠損によるファンconi貧血症類似の新たな遺伝性骨髄不全症候群の発見. **臨床血液** 2021. (in press)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

2. 学会発表

- 1) Okamoto Y, Abe M, Anfeng M, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobek A, Bielinsky AK, Takata M. Loss of *SLFN11* gene expression rescues the Fanconi anemia phenotype by stabilizing stalled replication forks. **2020 Fanconi Anemia Research Fund** (2020年9月15-17日, Virtual Scientific Symposia) .
- 2) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Aldehyde clearance by ADH5 and ALDH2 is essential for human hematopoiesis. **2020 National Taiwan University-Kyoto University of Tsukuba Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine Program** (2020年12月19日, Invited) .
- 3) 山本和彦, 森美奈子, 近藤英生, 池内一廣, 村松秀城, 奥野友介, 平明日香, 山本宜和, 新谷大悟, 吉田親正, 小島勢二, 高田穰, 今城健二. 60歳以上まで生存した日本初の *FANCD2* 変異ファンconi貧血の1例. **第82回**

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と鑑別が必要な遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植法の検討

研究分担者 大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 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）
江口克秀（ 同 助教）
園田素史（ 同 医員）
槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 講師）

研究要旨：先天性骨髄不全症は奇形徴候や腸管病変など多臓器症状を呈する全身性疾患である。骨髄不全の根治療法は造血細胞移植であるが、その時期と方法は発がんリスクや晩期障害も考慮して個別に検討する必要がある。今回、Diamond-Blackfan 貧血（DBA）2名と Hoyeraal-Hreidarsson 症候群（HHS）2名に造血細胞移植を行った。DBAの2名は造血も回復し経過良好だった。一方、HHSの2名は生着後に造血と免疫が再構築され血球貪食症候群と致死性感染は制御されたものの腸管病変の増悪から死亡した。先天性骨髄不全症に対する造血細胞移植の時期と方法は、疾患毎に表現型と長期予後を考慮して治療選択を行う個別精密医療の重要性が示された。今後も継続してこれら稀少疾患を網羅的遺伝子解析から早期診断し、治療関連毒性の予測や長期フォローの観点から有用な情報を集積していく。

A. 研究目的

先天性骨髄不全症候群は、骨髄不全のみならず、身体奇形や腸管病変など多臓器にわたり症状をきたす全身性疾患である。疾患概念の普及および遺伝子解析技術の進歩から年々診断される患者数が増加傾向にある。いずれの疾患も簡便な診断法はなく、臨床症状と検査成績に遺伝子検査を組み合わせる診断する。骨髄不全や免疫不全には根治療法として造血細胞移植が行われるが、治療関連毒性やがん素因などの晩期障害から予後不良となることもあるため治療選択には苦慮する。これら稀少疾患の診療に寄与する臨床情報の蓄積を目的に研究を行った。

B. 研究方法

先天性骨髄不全症候群と診断し、血液学的根治を目的に造血細胞移植を行った例を対象とした。原因遺伝子解析は、かずさDNA研究所 小原收先生、弘前大学 伊藤悦朗先生、名古屋大学 村松秀城先生のご協力を得て行った。DBAスクリーニングの赤血球酵素活性測定は、東京女子医科大学 菅野仁先生、テロメア長測定は、名古屋大学小児科の協力を得た。

（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して解析した。必要に応じて、対象患者およびその家族に遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

1 : Diamond-Blackfan貧血（DBA）

1名は23歳男性。新生児発症の赤芽球癆にステロイド治療を行い輸血依存なく経過したが、次第にHbが低下した。21歳から輸血依存となり造血細胞移植目的に当科に紹介された。奇形徴候のない低身長を認め、赤血球eADA活性と還元型グルタチオン濃度からDBA型と判断、遺伝子解析からRPS19にヘテロ接合性変異（c.185G>A, p.Arg62Gln）を同定した。移植前血清フェリチン値は1557.2 ng/mLだったが、輸血依存が30か月と比較的短期で臓器障害もなく、造血細胞移植の適応と判断した。

1名は3歳女兒。生後3か月で高度貧血を認めた。奇形徴候なく成長発達にも異常はなかった。赤血球酵素活性は輸血後効果のためか非DBA型だった

が、RPS26にヘテロ接合性変異 (c.1A>G, p.Met1Val) を同定した。ステロイド治療に反応せず輸血依存となり造血細胞移植の適応と判断した。血清フェリチン値は860.9 ng/mLで輸血依存は36か月だった。

2名とも強度減弱前処置である用量調整ブスルファン/フルダラビンをういた非血縁者間骨髄移植後に完全キメラを得て輸血依存から脱却した。類洞閉塞症候群など重篤な関連毒性もなかった。

2 : Hoyeraal-Hreidarsson症候群 (HHS)

1名は在胎29週、625gで出生した男児。生後10か月でPneumocystis肺炎を発症し、低ガンマグロブリン血症とB/NK細胞減少から当科を紹介された。発達遅滞、好中球減少・血小板減少、頭蓋内石灰化および小脳低形成を認めた。末梢血テロメア長は-0.87 SDと短縮はなかったが、表現型からHHSを疑った。遺伝子解析でDKCI遺伝子にヘミ接合性変異 (c.1082G>A, p.Gly361Asp) を同定し、HHSと診断した。1歳1か月より血便を認め、S状結腸から直腸に糜爛・潰瘍を認め、原疾患に伴う腸管病変と判断した。1歳3か月よりHLHを発症し、ステロイド・免疫抑制療法による病勢コントロールが困難となり、1歳6か月で非血縁者間骨髄移植を行った。

1名は在胎35週、1272gで出生した男児。生後5か月より肺炎・中耳炎を繰り返した。低ガンマグロブリン血症とB細胞減少を認め、免疫グロブリン補充療法を受けた。低身長、小頭症、言語発達遅滞および多指症から先天性疾患が疑われ、遺伝子解析を行ったところ、RTEL1にヘミ接合性変異 (c.2941C>T, p.Arg981Trp) と大欠失を同定し、HHSと診断した。血球減少はなく末梢血テロメア長も+0.89 SDと短縮はなかった。感染症を反復し、両親と協議の結果、造血細胞移植の方針とした。2歳4か月より血便を認め、下行結腸から直腸にかけて糜爛・潰瘍を認め、原疾患に伴う腸管病変と判断した。2歳5か月で非血縁者間骨髄移植を行った。

2名とも強度減弱前処置であるフルダラビン/シクロフォスファミド/TLIを用いた。両名とも完全キメラとなったが、腸管GVHDは治療抵抗性で、それぞれ移植後10か月、12か月に死亡した。

D. 考察

DBAの赤芽球癆はステロイド治療が第一選択で約80%が反応するが、これに不応か抵抗性で輸血依存に至った場合に造血細胞移植が行われる。輸血依存の鉄過剰症による臓器障害やがん素因を考慮すると、前処置強度の低減が望ましいが、生着不全のリスクから確立された強度減弱前処置はない。今回用いた用量調整ブスルファン/フルダラビンはその選択肢の1つとして許容される前処置と考えられる。DBAは10歳未満の移植が良好な予後因子だが、今回成人例にも安全に移植を行うことができた。移植適応として血清フェリチン値、年齢、輸血依存期間を考慮することが重要と考える。

HHSの造血および免疫不全に対する根治療法として造血細胞移植は1つの選択肢だが、先天性角化不全症では特に移植後合併症が問題となる。GVHDや肺合併症により生存率が低下すると報告されており、今回の腸管GVHDに関してはHHSに伴う腸管上皮の脆弱性が治療抵抗性の要因と考えられた。今後、肺保護とともに腸管保護を考慮した前処置や早期間葉系細胞療法などの改善が必要である。

E. 結論

2名のDBAと2名のHHSに対する造血細胞移植の経過を報告した。先天性骨髄不全症候群は全身性疾患で、疾患毎の治療関連毒性を考慮した至適前処置の検討が必要である。発がん素因のあるこれらの稀少疾患患者に対して、正確な診断と症例毎の細やかな臨床経過の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42.
- 2) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D,

- Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. [Online ahead of print]
- 3) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 4) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 5) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 6) Yamamoto S, Shiraishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus. **Neonatology** 2021. (in press)
- 7) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 檜澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 - . **臨床血液** 2020;61(5):484-490.
2. 学会発表
- 1) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植 : Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症の予後と課題. **第11回日本血液学会九州地方会** (2021年3月13日, WEB) .
- 2) 江口克秀, 石村匡崇, 大賀正一. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndrome in Japan. **第27回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2020年11月8日, WEB) .
- 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 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23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16例中5例（31%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに231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、132例（57.1%）に原因となるRP遺伝子および *GATA1* 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23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

クエンスを行った。次に、定量的PCR法とSNPアレイ法によりRP遺伝子の大欠失を解析した。

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

本年度は、新規症例16例の遺伝子診断を行い、5例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 3例、*RPS26* 1例、*GATA1* 1例）を同定した。これまでに231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、132例（57.1%）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) Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E. A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Mar 3. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119. [Epub ahead of print]
- 2) Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H. Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome. **Leukemia** 2021;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
- 3) Kudo K, Sato T, Takahashi Y, Yuzawa K, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shimada J, Otani K, Tsuchimoto S, Kato M, Toki T, Terui K, Ito E. Association of Multiple Gene Polymorphisms Including Homozygous NUDT15 R139C With Thiopurine Intolerance During the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Mar 31. doi:

10.1097/MPH.0000000000002085. [Epub ahead of print]

- 4) Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K. Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in RPS19. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Feb 24:1-16. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984. [Epub ahead of print]
- 5) Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. **Leukemia** 2021 Feb 15. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. [Epub ahead of print]
- 6) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(1):e28736.
- 7) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. [Epub ahead of print]

- 8) Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67(12):e28692.
- 9) Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Br J Haematol**. 2021;193(1):176-80.
- 10) Osonoi K, Kudo K, Kobayashi A, Matsukura D, Tanaka K, Terui K, Ito E. Comprehensive evaluation including ultrasound monitoring of fetal hemolytic disease in Rhesus E incompatibility. **弘前医学** 2020;71(1):71-74.
- 11) 照井君典, 伊藤悦朗. 【造血管腫瘍学 (第2版) - 基礎と臨床の最新研究動向 - 】小児造血管腫瘍の臨床 その他 Down症に伴う骨髄増殖症. **日本臨床増刊号** 2020;78:696-701.
- 12) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態. **血液内科** 2020;80(3):415-421.
- 13) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群関連白血病の分子病態. **小児科診療** 2020;83(4):497-504.

2. 学会発表

- 1) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito AM, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Etoposide, Cytarabine and Mitoxantrone- or Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte

Colony-Stimulating Factor-Based Intensive Reinduction Chemotherapy Is Recommended for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: The Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R Study. **American Society of Hematology 62th Annual Meeting** (2020年12月5-8日, WEB) . (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の新たな原因遺伝子の探索

研究分担者 古山和道（岩手医科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新たな原因遺伝子を同定することを目的として、原因遺伝子として最も報告数が多い ALAS2 に注目し、ALAS2 タンパク質と結合してその機能を調節するタンパク質の同定を試みた。その結果、いくつかのタンパク質が ALAS2 タンパク質と結合することが明らかとなった。今後、それらのタンパク質が ALAS2 タンパク質の機能にどのように関わるのか、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

遺伝性鉄芽球性貧血患者の原因遺伝子としてさまざまな遺伝子が報告されているが、いまだに原因遺伝子が明らかではない遺伝性鉄芽球性貧血患者は少なくない。一方で、ALAS2遺伝子を始めとして赤芽球のヘム生合成系調節に関わるタンパク質をコードする遺伝子が複数報告されていることから、ALAS2遺伝子の機能を調節する分子が遺伝性鉄芽球性貧血の発症原因となりうることを想定し、そのようなタンパク質を同定する試みを行った。

B. 研究方法

ドキシサイクリン（Dox）により特定の外来遺伝子の発現を調節できるFli-In T-Rex293細胞（FT293細胞）でFlag-tagを付与したALAS2タンパク質（ALAS2F）を強制発現したのちに非変性条件下で抗FLAG抗体を用いて免疫沈降法にてALAS2タンパク質を精製し、質量分析装置を用いてALAS2Fタンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定した。

（倫理面への配慮）

本研究は培養細胞等を用いて実施しており、倫理面への配慮を必要とする研究は含まない。

C. 研究結果

さまざまなタンパク質がALAS2タンパク質に結合することが明らかとなった。そのうち、ALAS2タンパク質と同じくミトコンドリアのマトリクスに局在するタンパク質として興味深かったのは、

CLPXタンパク質で、既に我々がALAS1タンパク質（ALAS2のアイソザイム）のヘム依存性分解を制御する分子として報告したプロテアーゼClpXPの基質認識に関与する分子である。また、それ以外の興味深い分子として、HSPA9（Grp75）が同定された。HSPA9はミトコンドリアマトリクスに局在するシャペロンタンパク質で、HSP70に分類される。これらのタンパク質については質量分析装置による同定に加えて、Western blot法も用いてその複合体の形成を確認している。

D. 考察

ALAS1は細胞内のヘム量を一定に保つために、ヘムによるネガティブフィードバックを転写、翻訳、分解の各段階で受けることは報告されている。我々が報告したClpXPによるヘム依存性のALAS1タンパク質の分解もその一環であると考えている。しかしながら、ALAS2は赤芽球内でヘモグロビンに大量のヘムを供給するために機能しているので、ALAS1のようなネガティブフィードバックは受けられないと考えられていた。一方で、我々の検討結果ではALAS1とALAS2は同程度にCLPXと結合するようだが、ALAS2はALAS1に比べてFT293細胞内では明らかに安定的に存在していた。また、それは培養液中へのヘミンの添加に対しても明らかであった。その理由は現在のところ不明だが、シャペロンタンパク質であるHSPA9がALAS2と結合することと無関係ではないのではないかと推測している。すなわち、ALAS2タンパク質をClpXPによる

ヘム依存性分解からHSPA9が何らかの形で保護しているのではないかという仮説を立てて検証を続けている。HSPA9の機能喪失型変異は遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが既に報告されている。その発症メカニズムは、HSPA9の機能低下に伴いミトコンドリア内の鉄-硫黄クラスターの合成が減少し、その結果IRP1がALAS2 mRNAの5'UTRに存在するiron regulatory element (IRE) への結合を介してALAS2の翻訳を抑制するためであると報告されている。しかしながら、今回の我々の実験結果は、そのような作用に加えて、HSPA9がヘム存在下においてALAS2タンパク質を安定化する役割を持つ可能性を示唆するものと考えている。

E. 結論

質量分析装置を用いた解析により、ALAS2タンパク質のミトコンドリア内における分解と安定化に関与する可能性があるタンパク質を同定した。今後、これらの分子の役割を更に明らかにすることは、遺伝性鉄芽球性貧血の診断を進める上で重要な情報を提供しうるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道. LC-MSによるミトコンドリアマトリクスアプロテアーゼClpXPおよびLONP1の基質探索・同定. 第93回日本生化学大会 (2020年9月14-16日, WEB) .

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。本研究班においてわが国における CDA の実態を把握し、そのデータ管理、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行う。

A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は、先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群である。我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されておらず、我が国におけるCDAの実態を明らかにし、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者（多賀）が以前行ったCDAの全国調査を参考に作成した調査表をまとめるとともに、中央遺伝子診断への協力、検体送付などを依頼する。小児血液専門医のみならず、新生児科医、一般小児科医、血液内科医などにも学会発表や論文による啓蒙を行い、さらなる症例の蓄積につとめる。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、共同研究者である長谷川大輔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

2020年5月に14歳時にCDAと診断されたという現在34歳の男性から相談があった。診断後、脾摘をされたとのことであるが、現在貧血はなく元気にされているとのことであった。本研究に協力したいというご本人の希望をもとに当院を受診していただき、診察とCDAに関する実情を説明、同意をいただき名古屋大学へCDAを含む遺伝子検査を依頼した（結果は未回収）。それ以外にも、既知のCDA関連遺伝子異常はみられないものの臨床的にCDA typeIIと診断され輸血依存となっている症例の治療方針について相談を受け、除鉄剤を投与しながら経過観察し、5歳を超えれば脾摘を考慮してはどうかとコメントした。

D. 考察

本研究班の活動や診療の参照ガイドの発刊などにより、CDAに対する情報は医療者のみならず、国民全体に広がりつつあり、今年度のような相談症例が増えてきたことは喜ばしいことである。一方、既知の遺伝子異常が見つかっていないなどCDAの診断が不確実な症例も多く、以前のコホート（Hamada M, et al, IJH, 2018）で発表したように、網羅的な遺伝子検査を行うなどして周辺疾患との鑑別をしっかりと行う必要がある。

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である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

重症先天性好中球減少症の診療ガイドライン作成に関する研究

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^{1,2)}。SCN は重症慢性好中球減少症、骨髄増での成熟障害、生後早期から反復性細菌感染症を特徴としている。多くの症例で、G-CSF 投与により、好中球出現と感染症に対する有効性が認められるが、一部の症例では G-CSF に対する反応不良や好中球出現に高用量の G-CSF を必要とする。G-CSF の長期投与や高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の発症リスクであり、造血幹細胞移植が根治療法として選択されている。骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病を発症する前段階におけるリスク因子が少しずつ同定されつつあるので、造血幹細胞移植の適応を含め、ガイドラインの改訂が必要となる。

A. 研究目的

先天性好中球減少症（congenital neutropenia, CN）は末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）が $200/\mu\text{l}$ 未満の重症慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球、骨髄球での成熟障害、生後早期から反復する細菌感染症を臨床的特徴とする。CNのタイプによっては特徴的な合併所見があるので、それぞれに特有な合併症状は診断の参考となる。末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血でのANCが $200/\mu$ 以下が持続し、単球増加、好酸球増加が認められることが多い。

発症頻度の確定的な数字はないが、本邦例の集積から100万人に1-2人の発症頻度と推測される。常染色体性優性遺伝形式をとるSCN1（ELANE遺伝子のヘテロ接合性変異）が最も頻度が高く、75～80%を占めている。HAX1異常によるSCN3はKostmann病と呼ばれ、全例がHAX1遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約15%である。その他のCNの頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。本研究では最新の知見を重症度の詳細をふまえた最新の知見と調査に基づき、診療ガイドラインを改訂することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの本邦症例の臨床的解析と遺伝子解析を継続的に施行し、検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は所属施設の倫理委員会への承認のもと、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行う。

C. 研究結果

1. 重症度

CNの分類において特徴的な合併所見を呈するものがある。感染症を反復、重症化と骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）への移行はSCN全体に共通した臨床所見と経過である。MDS/AML移行を除いての重症度はANCの程度とは関係なく、感染症の頻度とその重症度に依存し、下記に大別される。

- ・軽症から中等症： 限局した皮膚感染症、咽頭扁桃炎、口内炎、リンパ節炎、歯肉炎/歯周病、肛門周囲膿瘍、蜂窩織炎、尿路感染症（まれ）
- ・重症： 肺炎、肺膿瘍、広範な蜂窩織炎、肝膿瘍、脾膿瘍、敗血症、重度な歯周病、中枢神経系感染症（比較的まれ）

G-CSF 反応不良症例や長期投与症例では、定期

的な骨髄検査における形態異常、染色体異常、遺伝子異常の存在 (*CSF3R* 変異, monosomy 7, trisomy 21 など) はリスク因子となる。

・最重症：MDS/AML への進展であり、速やかな造血細胞移植が必須となる。

また、口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療の患者では歯牙の喪失につながる可能性があることから、QOL 低下の要因となる。

2. 治療

1). 感染症対策が重要であり、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアが必要である。G-CSF 投与で約 90%の患者では好中球増加が認められるので、感染症のコントロールが可能である。ただし、長期間の G-CSF 投与、特に高用量 (8 μ g/kg 以上) の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSF の長期投与で後天的な *CSF3R* の切断変異が入るが、そのまま長期間 SCN のままで経過する症例と、一部に第 2 の変異が認められる症例に分けられる。後者が AML に移行していくが、第 2 の変異としては *CSF3R*-T618I が共通して認められ、G-CSF に依存しない骨髄系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的には *RUNX1*、*ASXL1* などの更なる遺伝子変異を認める AML の発症に至ることが推測されている。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはない。

2). 根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髄非破壊的前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AML へ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、予後は不良となる。

3). 予後

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で、感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で、投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%、MDS/AML の発症頻度

は 11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%、MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

慢性好中球減少のために歯肉炎、歯周病、口内炎は必発の症状であるため、永久歯の維持が困難となる。歯肉が弱いためインプラントも不可能であり、成人期早期から総義歯となる場合があり、QOL はかなり損なわれることとなる。現在、根治療法として造血細胞移植が選択される症例が増えていくが、移植時期を小児期と成人に分けた成績の比較では有意に前者が良好である。

D. 考察

乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。前述した AIN とは好発年齢が近いことから、両者を区別することは必要となる。しかし、すべての好中球減少患者で骨髄検査までは必要としない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでも AIN との鑑別が困難な場合のみ、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。血清中の抗好中球抗体の有無は擬陽性、偽陰性があるために、この所見のみで鑑別することは危険である。血清中の G-CSF 濃度測定 (保険適応外) では SCN は著明な高値、AIN ではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。SCN では口腔所見の悪化は ST 合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSF の好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSF の投与を継続する場合には、絶えず根治療法である造血細胞移植を考えた経過観察が重要である。

E. 結論

新たな症例を診断するとともに、臨床経過の解析から、重症度を中心に先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおける先天性好中球減少症の改訂を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. **Leukemia** 2020 Apr;34(4):1163-1168. doi: 10.1038/s41375-019-0626-2. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732719.
- 2) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. **J Clin Immunol.** 2020 Nov;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852681.
- 3) Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M. IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation. **J Clin Immunol.** 2021 Jan;41(1):125-135. doi:10.1007/s10875-020-00885-5. PMID: 33083971.
- 4) Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. **Front Immunol.** 2020 Jul 29;11:1617. doi:10.3389/fimmu.2020.01617. PMID: 32849547. PMCID: PMC7403177.
- 5) 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-17 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079. PMID:31867619.
- 6) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. **Int Immunol.** 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043. PMID:32603428.
- 7) 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 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
- 8) Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A. Disseminated *Aspergillus siamensis* infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease. **Rinsho Ketsueki** 2020;61(4):327-333. doi: 10.11406/rinketsu.61.327.
- 9) Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. **Int J Hematol.** 2020;113(2):302-307. doi: 10.1007/s12185-020-03004-7.
- 10) 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 cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematol Rep.** 2020;12(1):8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.

- 11) 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;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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

などである。膵外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常が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。最近では思春期・若年成人で診断される例も散見されるようになってきた。

昨年度は2例、本年度は同胞2例をSBDS遺伝子解析により同定した。

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。

SRP54は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症（SCN）の原因遺伝子でもある。最近SRP54変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子としてELANEに次いで2番目に多いと予想される。

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。
SDSの移植適応は、重症骨髄不全、進行期MDS/AMLとなっているが、移植時期を決めるのは必ずしも容易ではない。診断例のフォローアップが重要である。

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。診断例をフォローアップし、白血病発症予測因子が解明されることで、診療ガイドラインの一層の充実を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T. Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. **Sci Rep.** 2020;10(1):14859.
- 2) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群. **小児感染症学** (小児感染症学会編) pp.708, 朝倉書店, 2020.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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。

近年、主に核小体に局在し、リボソーム生合成の制御にかかわる *NPM1* の変異が報告された。そこで本邦における原因遺伝子が明らかになっていない DKC を含む骨髄不全症に対して DKC の新規原因遺伝子変異である *NPM1* 変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていない DKC5 症例、不全型 DKC 11 症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26 症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7 例症例に対して *NPM1* 変異を検索したが、変異は認められなかった。

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 component* (*TERC*)、*telomerase reverse transcriptase* (*TERT*)、*NOPI0*、*NHP2*、*Shelterin* 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*) や *ACD*、テロメラーゼ複合体を核内の Cajalbody に移行させる *WRAP53*、DNA ヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*)、テロメア単鎖の保護を行う *CTC1*、テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化させる *PARN* が発見された。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。

DKCの臨床像が多彩であることから原因遺伝子変異による診断が重要となるが、DKCの約1/3の症例ではこれらの原因遺伝子が認められない。近年

リボソーム生合成に関与をする*NPM1*遺伝子の変異(D178H、D180del)がDKC症例で発見された。本研究は、本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDKCを含む骨髄不全症に対してDKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異を検索した。

B. 研究方法

原因遺伝子が明らかになっていないDKC 5症例、不全型DKC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7症例に対して*NPM1*遺伝子の全exonをdirect sequence法にて解析をした。

(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、骨髄不全症の検体を用いた。

C. 研究結果

DKC 5症例、不全型DKC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7例症例に対して*NPM1*変異を検索したが、変異は認められなかった。

D. 考察

DKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異は本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。今後、症例数を増やして解析をする必要がある。

E. 結論

DKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異は、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。

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 Jun;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊健一郎	Shwachman-Diamond症候群	小児感染症学会編	小児感染症学	朝倉書店	東京	2020	708

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
Yamamoto S, Shiraiishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S.	Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus.	Neonatology			2021 (in press)
○牟安峰, 平明日香, 松尾恵太郎, 高田穰.	Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素欠損によるファンconi貧血症類似の新たな遺伝性骨髄不全症候群の発見.	臨床血液			2020 (in press)
Kudo K, Sato T, Takahashi Y, Yuzawa K, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shimada J, Otani K, Tsuchimoto S, Kato M, Toki T, Terui K, Ito E.	Association of Multiple Gene Polymorphisms Including Homozygous NUDT15 R139C With Thiopurine Intolerance During the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia.	J Pediatr Hematol Oncol.			2021 [Online ahead of print]
Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboonnam J, Zhang H, Liu HC, Ariffin H, Chen Z, Kham SKY, Nishii R, Hasegawa D, Fujimura J, Keino D, Kondoh K, Sato A, Ueda T, Yamamoto M, Taneyama Y, Hino M, Takagi M, Ohara A, Ito E, Koh K, Hori H, Manabe A, Yang JJ, Kato M.	An international retrospective study for tolerability of 6-mercaptopurine on NUDT15 bi-allelic variants in children with acute lymphoblastic leukemia.	Haematologica			2021 [Online ahead of print]
○Takafuji S, Mori T, Nishimura N, Yamamoto N, Uemura S, Nozu K, Terui K, Toki T, Ito E, Muramatsu H, Takahashi Y, Matsuo M, Yamamura T, Iijima K.	Usefulness of functional splicing analysis to confirm precise disease pathogenesis in Diamond-Blackfan anemia caused by intronic variants in <i>RPS19</i> .	Pediatr Hematol Oncol.			2021 [Online ahead of print]
Ikeda T, Ito Y, Mikami R, Matsuo K, Kawamura N, Yamoto A, Ito E.	Fluctuations in internal cerebral vein and central side veins of preterm infants.	Pediatr Int.			2021 [Online ahead of print]

Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Ito E, Hama A, Ito M, Koh K, Hasegawa D, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D.	Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome.	Leukemia			2021 [Online ahead of print]
Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E.	A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient.	J Pediatr Hematol Oncol.			2021 [Online ahead of print]
Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N.	Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto μ TM, a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study.	Ther Apher Dial.			2021 [Online ahead of print]
©Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M	Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency.	Blood	137(15)	2021-2032	2021
Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H.	Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome.	Leukemia	35(5)	1480-1484	2021
©Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E.	Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia.	Bone Marrow Transplant.	56(5)	1013-1020	2021

Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK.	Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with <i>GATA1</i> mutation.	Haematologica	106(2)	635-640	2021
Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A.	Acquisition of monosomy 7 and a <i>RUNX1</i> mutation in Pearson syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	68(2)	e28799	2021
○Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H.	Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis.	Int J Hematol.	113(1)	134-144	2021
Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y.	Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR.	Leukemia	35(1)	259-263	2021
Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S.	A Novel α -Spectrin pathogenic variant in trans to α -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome.	J Pediatr Hematol Oncol.	43(2)	e250-e254	2021
Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H.	Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway.	J Radiat Res.	62(1)	25-33	2021
Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.	The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study.	Pediatr Blood Cancer.	68(1)	e28736	2021

Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.	Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study.	Br J Haematol.	193(1)	176-180	2021
Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M.	IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation.	J Clin Immunol.	41(1)	125-135	2021
○望月綾子, 高田穰.	【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近の研究展開 Recent advances on the molecular function exerted by Fanconi anemia genes.	医学のあゆみ	274(12)	1181-1188	2021
Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H.	A novel case of $\gamma\delta$ T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis.	Ann Hematol.			2020 [Online ahead of print]
©Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ.	Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans.	Mol Cell.	80(6)	996-1012.e2	2020
○Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H.	Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation.	Clin J Gastroenterol.	13(6)	1173-1177	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.	42(3)	316-321	2020
Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki 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(4)	e28188	2020
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	59(3)	160-167	2020
Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H.	Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells.	Mod Rheumatol.	30(6)	1074-1081	2020
○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)	166-1167	2020
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.	67(1)	e28033	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.	42(8)	e756-e758	2020

○Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/ cyclophosphamide.	Bone Marrow Transplant.	55(7)	1272-1281	2020
Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A.	Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18.	Pediatr Int.	62(2)	240-242	2020
Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A.	Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey.	eJHaem	1(1)	86-93	2020
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.	111(6)	869-876	2020
Sakaguchi Y, Natsume J, Kidokoro H, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Nakane T, Kawai H, Taoka T, Muramatsu H, Naganawa S, Takahashi Y.	Change of White Matter Integrity in Children with Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	Pediatr Neurol.	111	78-84	2020
Torii Y, Horiba K, Hayano S, Kato T, Suzuki T, Kawada JI, Takahashi Y, Kojima S, Okuno Y, Ogi T, Ito Y.	Comprehensive pathogen detection in sera of Kawasaki disease patients by high-throughput sequencing: a retrospective exploratory study.	BMC Pediatr.	20(1)	482	2020
Hama A, Muramatsu H, Narita A, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y.	Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia.	Pediatr Transplant.	24(7)	e13828	2020

○Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T.	Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome.	Sci Adv.	6(51)	eabd7197	2020
○Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H.	Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations.	Hum Genome Var.	7(1)	42	2020
Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T.	Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution.	Anticancer Res.	40(8)	4567-4570	2020
Yamamoto-Shimojima 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(3)	521-526	2020
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 natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients.	Haematologica	105(4)	e190-e193	2020
○Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S.	De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature.	Eur J Med Genet.	63(4)	103825	2020

Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S.	Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Pediatr Nephrol.	35(10)	1977-1984	2020
Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S.	Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis.	Open Forum Infect J.	7(8)	ofaa288	2020
大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁.	新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 - .	臨床血液	61(5)	484-490	2020
牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下 正.	改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題~血液製剤使用実態調査から見えてくるもの~.	日本輸血・細胞治療学会誌	66(4)	619-628	2020
Nakano T, Shoulkamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K.	Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells.	PLoS One	15(6)	e0234859	2020
Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R.	USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9.	Oncogenesis	9(6)	60	2020
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.	73(6)	353-357	2020
Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A.	DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling.	Genome Instability & Disease	1(4)	155-171	2020
Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S.	Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG).	Pediatr Blood Cancer.	67(12)	e28692	2020
Osonoi K, Kudo K, Kobayashi A, Matsukura D, Tanaka K, Terui K, Ito E.	Comprehensive evaluation including ultrasound monitoring of fetal hemolytic disease in Rhesus E incompatibility.	弘前医学	71(1)	71-74	2020
照井君典, 伊藤悦朗.	【造血器腫瘍学(第2版) - 基礎と臨床の最新研究動向 - 】小児造血器腫瘍の臨床 その他 Down症に伴う骨髄増殖症.	日本臨床増刊号	78	696-701	2020

照井君典, 伊藤悦朗.	Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態.	血液内科	80(3)	415-421	2020
照井君典, 伊藤悦朗.	Down症候群関連白血病の分子病態.	小児科診療	83(4)	497-504	2020
Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J.	DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes.	Leukemia	34(4)	1163-1168	2020
Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A.	Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy.	J Clin Immunol.	40(8)	1065-1081	2020
Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan.	Front Immunol.	11	1617	2020
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-17 immunity in mice.	Int Immunol.	32(4)	259-272	2020
Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S.	Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations.	Int Immunol.	32(10)	663-671	2020

○Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A.	Disseminated Aspergillus siamensis infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease.	Rinsho Ketsueki	61(4)	327-333	2020
Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M.	Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus.	Int J Hematol.	113(2)	302-307	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 cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia.	Hematol Rep.	12(1)	8305	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	15(4)	e0230665	2020
○Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T.	Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome revealsapoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors.	Sci Rep.	10(1)	14859	2020

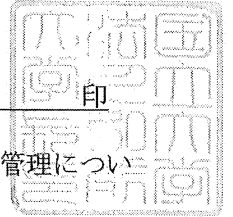
令和3年3月17日

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 福田 眞作



次の職員の令和2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) 大学院医学研究科 ・ 特任教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 悦朗 ・ イトウ エツロウ
4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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 3年 5月 12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2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 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) 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□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。

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 2 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3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

氏名 寶金 清博

次の職員の令和2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) ・該当する口を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 3 年 3 月 30 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大
所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医
氏名 門松 健 浩

次の職員の令和2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) 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

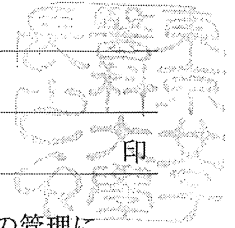
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

令和 3 年 2 月 8 日

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 2 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 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 type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input checked="" 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)

現在倫理委員会で審査中

(※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3年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 生命科学研究科長

氏名 垣塚 彰 印

次の職員の令和2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) 大学院生命科学研究科・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"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部 医の倫理委員会	<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"/>	京都大学大学院医学研究科・ 医学部 医の倫理委員会	<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3年3月24日

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 石橋 達郎

次の職員の令和2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用について
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) 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

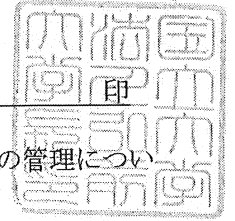
令和3年3月17日

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 福田 眞作



次の職員の令和2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) 大学院医学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 照井 君典 ・ テルイ キミノリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□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。

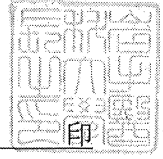
令和3年3月22日

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2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"/>	医学部倫理委員会 (HGH27-38)	<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"/>	医学部倫理委員会 (HGH27-38)	<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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 経済的な利益関係がないため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

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

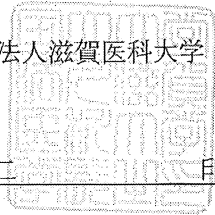
令和3年4月7日

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 上本 伸二 印



次の職員の令和2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
- 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"/>	京都大学「医の倫理委員会」の中央審査	<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 3 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

印

次の職員の令和 2 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	<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 3年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡県立こども病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 坂本 喜三郎

次の職員の令和2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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡県立こども病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	静岡県立こども病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

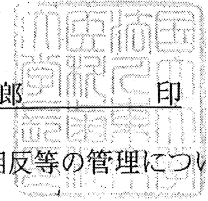
令和 3 年 1 月 13 日

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 田中 雄二郎 印



次の職員の令和2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) 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 金兼 弘和 (カネガネ ヒロカズ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

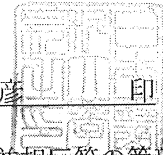
令和3年3月26日

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2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) 大学院医学研究科・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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<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。