

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3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和4（2022）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 19
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. 日本の遺伝性球状赤血球症における遺伝子変異スペクトラム 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 (下島) 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)
山本 俊至 (東京女子医科大学医学部ゲノム診療科 教授)
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)
檜澤 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)
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 36
高田 穰 (京都大学大学院生命科学研究科 教授)

8. Diamond-Blackfan貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた造血細胞移植の検討	38
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 助教)	
矢田裕太郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程)	
木下恵志郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程)	
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	41
照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授)	
10. ALAS2遺伝子と複合体を形成する分子の同定	44
古山 和道 (岩手医科大学学生化学講座分子医化学分野 教授)	
11. CDAのデータ管理, 診断基準の確立	46
多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)	
12. 白血病に進展した重症先天性好中球減少症における造血幹細胞移植	48
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	51
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	53
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	55

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）、重症先天性好中球減少症（SCN）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、22例が新規登録され、7例（32%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに249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、141例（56.7%）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、ターゲットシーケンス及びエクソーム解析によっても原因遺伝子を同定することができなかった検体をAMED国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書の改訂を行った。各施設の倫理委員会で改訂版の承認後、両親の再同意取得を進めている。輸血依存となった6名のDBA患者に対して用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、長期フォローアップ可能であった症例を検討した。5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられなかった。新たなSAの原因遺伝子同定の一環としてALAS2タンパク質と複合体を形成する分子を質量分析で同定した。本年度は同定された分子の1つであるHSPA9タンパク質のALAS2発現における役割についてさらなる検討を行った。FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。拒絶予防と発がん予防を両立させるために、強度変調放射線治療（VMAT）を放射線胸腹部照射（TAI）と組み合わせ、高発がん組織の被曝量を0.6 Gyまで減量することに成功した。これまでに様々な血液疾患1022例に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施し、CDA 6例（CDAN1 3例、SEC23B 2例、KLF1 1例）、DC 21例（TINF2 11例、TERT 4例、TERC 1例、DKC1 5例）を遺伝子診断した。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 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血91症例、家族歴がある骨髄形成症候群8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。SCN1からAMLに進展した症例に対して、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を施行し、3年以上、再発なく経過している症例を経験した。今後の白血病化症例に対する治療法を考える上で、貴重な症例である。HSが疑われる13症例について次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子検査を実施し、全例をHSと確定診断出来た。本研究班で得られたデータをもとに、診療ガイドラインの改訂を行った。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、DBAのWeb登録を開始した。

【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授
矢部普正：東海大学医学部教授
真部 淳：北海道大学大学院医学研究院教授

高橋義行：名古屋大学大学院医学系研究科教授
菅野 仁：東京女子医科大学医学部教授
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：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（下島）圭子：東京女子医科大学医学部助教
山本俊至：東京女子医科大学医学部教授
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師
槍澤大樹：東京女子医科大学医学部講師
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助教
矢田裕太郎：九州大学大学院医学研究院博士課程
木下恵志郎：九州大学大学院医学研究院博士課程

A. 研究目的

主要な先天性骨髄不全症には、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。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年度は「先天性造血不全レジストリ」が完成し、患者のWeb登録が可能となった。令和3年度は、データ収集と観察研究を継続し、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3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)。DC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訂を行う。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日に一部改正された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の守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

C. 研究結果

1) 疫学調査

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のレジストリ」の構築を進めるため、京科大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査承認後、46施設の施設長の研究実施許可を得た。さらに、中央倫理審査を認めない9施設の倫理審査承認と研究実施許可が得られた。令和3年5月から、疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始した。

2) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例22名の遺伝子診断を行い、7例で既知の原因遺伝子(*RPS19* 4例、*RPS26* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 1例)を同定した。これまでに249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、141例(56.7%)となった。

b. FA

2021年度は、2例のFA症例を検索した。

症例1:若年者の再生不良性貧血症例で、名古屋大学のターゲットシーケンスでFANCGのホモ変異を検出された症例について依頼を受け、サンガーシーケンスによる確定を行った。ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。さらにALDH2遺伝子型を検索し、GG型であることが判明した。

症例2:身体的特徴や染色体断裂試験の結果から、FAと診断され、近日造血幹細胞移植予定の患児について、FA遺伝子異常の検索依頼があった。末梢血よりのゲノムを検索したところ、FANCAのc.2536delC変異がヘテロで見つかり、一方、FANCGのc.307+1G>C, c.1066C>Tについては検出されなかった。なお、FANCGのT297I変異が見つかったが、

これはbenignとされている。したがって、この患者さんは、FANCAの変異によって発症している可能性が(極めて)高いと考えられた。もう一方のアレルのFANCA変異は、我々の検索では見つけることができずMLPAないし次世代による検索が必要とコメントした。

c. SA

症例は1歳男児。2021年5月に重度の輸血依存性貧血(Hb: 3.5g/dL: 正球性)を認め紹介受診となった。骨髓スメア上はピアソン症候群を疑う所見であったため、当研究に登録となった。ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

本邦で最も多いSAの原因遺伝子は赤芽球型5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)遺伝子である。ALAS2遺伝子と複合体を形成するタンパク質は、複合体形成を介してALAS2タンパク質の機能制御を行う可能性があり、従ってそのようなタンパク質の機能異常はSAの原因となる可能性があると考えた。昨年度は質量分析装置を用いてALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定することを試み、複数のミトコンドリアタンパク質を同定した。そのようにして同定したタンパク質の1つであるHSPA9タンパク質は、以前よりSAの原因遺伝子として報告されていた。そのメカニズムとしては、HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に必須であるため、HSPA9の欠失はアコニターゼのiron regulatory protein 1 (IRP1)への転換を促し、その結果ALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element (IRE)へのIRP1の結合を介してALAS2遺伝子の発現を翻訳レベルで阻害するためとされていた。一方、令和2年度の我々の検討ではALAS2タンパク質とHSPA9タンパク質は直接複合体を形成する可能性が高いと予想されたため、令和3年度はALAS2タンパク質の機能発現におけるHSPA9の役割について検討を実施した。siRNAを用いてFT293の内在性HSPA9の発現を抑制したところ、ALAS2Fタンパク質の発現も減少した。HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に関わるため、HSPA9の発現抑制により鉄-硫黄クラスターの合成が低下し、その結果アコニターゼはIRP1に変換される。IRP1はALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介してALAS2 mRNAの翻訳を抑制すること

が知られている。このため、IREを欠失したALAS2F発現ベクターを作成して同様にsiRNAによりHSPA9の発現を抑制してその影響を調べたところ、IREの有無にかかわらず、HSPA9の発現抑制に伴いALAS2Fタンパク質の発現量は低下した。さらにHSPA9の特異的阻害薬として知られるMKT-077を作用させてHSPA9の機能を抑制したところ、siRNAを用いた場合と同様にALAS2Fタンパク質の発現は抑制され、その効果はIREを欠失させたcDNAを用いた場合にも認められた。

d. CDA

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、新たな遺伝子異常は同定されなかった。

e. DC

これまでに様々な血液疾患1022例に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施し、CDA 6例(CDANI 3例、SEC23B 2例、KLF1 1例)、DC 21例(TINF2 11例、TERT 4例、TERC 1例、DKCI 5例)を遺伝子診断した。

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DCを含む骨髓不全症に対して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 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血91症例、家族歴がある骨髓形成症候群8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

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。腓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。

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。

g. SCN

*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

13例全例でHSの原因遺伝子変異が同定できた。13例のうち8例は、臨床症状と検査所見からHSと診断されていた。一方、残りの5例はHSとは疑われていなかった症例であった。7例では新規の変異が同定された。

NGS解析の普及により、ここ数年の間に世界各国からHSをターゲットとした遺伝学的解析結果の報告が相次いでいる。各国からの報告によると、人種によって原因遺伝子の頻度には違いがあることが明らかになっており、我々の解析結果は中国や韓国といったアジアの国々からの報告と同じ傾向を示し、*ANK1*変異が6例 (46%) と最も多く、次に*SPTB*変異が4例 (31%) であった。貧血の重症度と原因遺伝子との相関については、他施設からの報告と同様に明らかな傾向は見られなかった。

3) 治療法の改善

a) DBA

2015年10月から2021年3月に*RPS19*もしくは*RPS26*遺伝子ヘテロ接合性変異を同定し、ステロイド治療に応答もしくは抵抗性となり、輸血依存となったDBA 6名 (男性: 3名、女性: 3名) を対象とした。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳 (範囲: 1.8-23歳) であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不-

致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月 (範囲: 4-78か月)、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL (範囲: 271.7-2174.0 ng/mL) であった。BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr (範囲: 60-75 mg/L×hr) であった。

5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群 (SOS) を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。Grade III以上の急性GVHDを発症した症例はなく、1名で移植後免疫性血球減少症と慢性期の難治性下痢症を発症し、現在加療中である。移植後観察期間の中央値は49.5か月 (範囲: 13-78か月) であり、全例生存しており、観察期間中に悪性腫瘍、肺合併症および中枢神経合併症を認めた症例はない。

b) FA

FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。移植前処置に用いる放射線照射法として、東海大学では鼻頭より上の眼球・脳、甲状腺、性腺、四肢を遮蔽した3 Gyの胸腹部照射 (TAI) を用いてきた。Minnesota大学のWagner教授らは1.5 Gyの全身放射線照射 (TBI) を試みたところ3例中2例で拒絶を経験し、以後は減量をあきらめている。我々は発がん頻度の高い口腔粘膜、食道の粘膜に対する照射をVolumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) で行い、その他の組織に対しては従来の3 Gy TAIと組み合わせた照射法を開発し、fludarabine 25 mg/m² x 6, cyclophosphamide 10 mg/kg x 4, ATG 1.25 mg/kg x 4との組み合わせによる移植前処置を施行した。

対象はFA 4例、先天性角化異常症 (DC) 1例の計5例で、年齢は4~8歳 (中央値6歳) であった。ドナーはHLA不一致の血縁 (1例はハプロ一致) が2例、HLA一致非血縁が2例、HLA不一致非血縁が1例であった。移植細胞はいずれも骨髄であった。全例で速やかな生着が得られ、STR法でドナータイプが確認された。急性および慢性GVHDも問題なく、

全例が移植後8～44か月を経て生存中である。

c) SCN

症例：○歳女児。生後まもなくから、膿痂疹を契機に慢性好中球減少を指摘される。膿痂疹は反復、難治性であった。乳児期後半にG-CSFの投与を開始するも、20 μ g/kgまで増量するが、好中球の出現なく、以後中止とした。1歳時に広島大学病院を紹介され、骨髄検査とELANE遺伝子変異 (c.1A>G (MIV)) から、SCN1と診断した。以後、皮膚感染ならびに呼吸器感染を反復し、抗菌剤投与で経過観察中であった。数年経過後、入院3か月前に末梢血に芽球出現、その後増加を認めSCNの白血病転化を診断され、当院に紹介入院となった。入院時白血球1620/ml、好中球0、芽球15%、Hb 6.3g/dl、血小板15万/ml、骨髄では芽球を50%認めた。芽球はMPO染色陽性、CD13, 33, 11b, 117陽性、染色体検査では92XXXX, +8, inv(9) (p12q13)x2/46XX, inv(9)を認め、FISFにて8判染色体5倍体を60%認めた。芽球の遺伝子検査ではCSF3R (c.2245C>T) とRUNX1 (c.614-2A>G)変異を同定したことから、SCNからAMLへの進展と診断した。骨髄バンク、臍帯血バンクともに適合ドナーなく、父親をドナーとするハプロ移植を検討した。その後、重症皮膚感染は抗菌薬の使用により改善、骨髄中芽球も抗がん剤による化学療法の施行なく自然寛解状態となったため、一時退院とした。退院3か月後、再び芽球増加と呼吸困難を認め、当院緊急入院となった。入院時著明な扁桃肥大と頸部リンパ節腫大を認め、緊急生検と気管切開を施行し、呼吸管理を開始した。リンパ節生検は正常リンパ球の反応性増加であり、白血病細胞は認められなかった。骨髄は芽球を92%認め、芽球は前回に認めたものとはほぼ同様な形質を示した。抗菌薬ならびにステロイドホルモン使用で治療開始し、全身状態は徐々に改善したが、骨髄の芽球は80%以上を存在した。骨髄バンクのドナー検索で、HLA抗原7/8一致のドナーが1名認められたため同種骨髄移植を決断した。前処置は当科でSCNの移植に用いている免疫抑制を強化した骨髄非破棄的前処置 (Flu, MeI, ATG, TBI) を選択し、VP-16を追加した。移植後16日に好中球出現を認め、移植後の血球回復は順調であった。移植後30日の骨髄でドナー細胞を90%の混合キメラ状態であった。その後、ドナー細胞の比率が減少し、拒絶の方向に傾いたため

ドナーリンパ球輸注 (DLI) の申請を行い、DLIを施行した。この時のドナー細胞比率は5%程度であった。その後数回のDLIを追加したところ、皮膚に急性GVHDが認められたが、免疫抑制剤は最小限にとどめて経過観察、骨髄中のドナー細胞の比率の増加を認めた。以後、骨髄中のドナー細胞比率は95%以上に回復し、芽球の出現なく、移植後5か月で退院となった。現在移植後3年を経過しているが、AMLの再発なく、易感染性もなく、正常血液像に回復している。通常の日常生活、学校生活を過ごしている。

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に対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。DBAは奇形徴候や鉄過剰症による臓器障害により治療関連毒性のリスクが高い。また、がん素因をもつDBAにおいては移植後悪性腫瘍の発症リスクを軽減するため、前処置強度の低減が望まれる。一方で、DBAは混合キメラや生着不全のリスクが高く、頻回の輸血も生着不全の一因となる。混合キメラは血液悪性疾患の発症リスクも残存するため回避すべきである。今回用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植による6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整ブスルファンは許容可能な前処置法と考えられた。移植前血清フェリチン値が高値、かつ輸血依存期間が長い症例ではSOS合併と生着不全を認めたことから、個々の臨床状況に併せて選択する必要がある。また、長期的な安全性はまだ確認されておらず、慎重なフォローアップが重要である。

FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性

GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。放射線の減量は免疫抑制効果の減弱によって生着不全の頻度の増加を招く可能性があるが、今回はハプロ一致を含むHLA不一致血縁ドナーやHLA不一致非血縁ドナーからのHSCTで、しかもDKCの1例は200回を超える頻回輸血例にもかかわらず、順調な生着を得ることができた。VMATの発がんに対する有効性を証明するには長期の観察を要するが、世界初のFAにおける放射線の減量成功となった。

日本人でFAを疑われた患者の遺伝子解析を継続実施している。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および関連病態の疫学を明らかにすることが重要である。そのためには、研究の継続性が重要であり、データとサンプルのRepositoryの体制を整えることが必要と思われる。

本邦におけるSAに関する全国調査の結果、SA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欠損である。これらの結果をもとに、令和3年12月には本疾患に関する診療ガイドラインの小改訂も行った。

HSPA9はミトコンドリアに局在するHsp70タンパク質で、タンパク質のミトコンドリア移行やミトコンドリア内でのシャペロンとしての役割など、様々な機能を有することが知られている。以前よりHSPA9の遺伝的な変異がSAの原因となりうる事が報告されていたが、それはALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介して翻訳が抑制されるためであると報告されていた。しかしながら今回の我々の検討では、翻訳抑制作用に加えて、HSPA9はALAS2タンパク質と複合体を形成し、シャペロンタンパク質としてALAS2タンパク質の安定化に寄与している可能性が高いと思われた。ALAS2タンパク質のアイソザイムであるALAS1タンパク質は過剰なヘムの存在下では容易に分解されて細胞内のヘム濃度を一定に保つ役割を果たしているが、ALAS2タンパク質はヘモグロビン合成のためにヘム濃度が高い赤芽球の中でも安定して

機能することが知られている。ヘム存在下におけるALAS2タンパク質の安定性はHSPA9との複合体の形成によるものであることを示唆するものと考えている。

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。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、CDANI、C150RF41 (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。

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、相談症例が増えてきたことは嬉しいことである。一方、CDAの診断が不確実な症例も多く、以前の cohorts (Hamada M, et al, IJH, 2018) で発表したように、網羅的な遺伝子検査を迅速に行うシステムの確立が重要である。

骨髄不全症を合併したDCでは、再生不良性貧血、FA、SDS、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。

DCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異に関して昨年引き続き症例数を増やして解析をした

が、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。

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（上村悠ほか、臨床血液2020、Shibata S, et al. Int J Hemaol. 2022）。最近の研究によるとSDS患者の細胞では、ヘテロ接合性に*EIF6*、*TP53*変異を持つクローンが存在することが示されている。*EIF6*変異は、リボソーム異常を代償し、クローン造血を促進するが、白血化にはつながらない。*TP53*変異は、リボソーム異常を代償しないまま、癌抑制遺伝子としてのチェックポイント作用を抑制し、白血化につながる。Single cell解析で、*EIF6*変異と*TP53*変異は共存せず、AML細胞では、*TP53*の両アレルに異常があることが報告された（Kennedy AL, et al. Nat Commun. 2021）。

SCNにおいて白血病化した症例の予後は極めて不良である。化学療法だけの生存例はなく、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、治療成功例は少ないのが現状である。本症は、骨髄バンクからの同種移植後3年を経過したが、再発、易感染性とも認められず、正常血液像で全く健康な状況で日常生活を送っている。

SCNからの白血病進展例における造血幹細胞移植では、白血病の寛解導入療法を行うことは推奨されていない。過去の報告からも寛解導入療法を行うことでの感染症リスクの増加からの死亡例が多く、標準的白血病治療を行わずに早期の移植を行うことで、生存例が散見されている。本症例も、骨髄非破壊的前処置にVP-16を加えることで、白血病細胞腫瘍量の減少を期待した前処置とした。全身状態の悪化を招くことなく、移植経過は良好であり、生着を認めた。しかしながら、完全キメラを誘導することは難しく、数回のDLIを余儀なくされた。幸い完全キメラを達成することが出来たが、骨髄非破壊的前処置の問題点は明らかであった。前処置の強度を上げることは全身状態への影響が危惧されることから、前処置の選択は今後の大きな課題と思われる。何れにせよ標準的な白血病治療後の移植成績は不良であることから、最小限の白血病治療と造血幹細胞移植が有効であろう。今後、白血病進展した骨髄不全症候群の造血

幹細胞移植の方法については、症例集積が必要と思われる。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) によるとHSは原因遺伝子の種類によって5つのサブタイプに分類されている：ankyrin 1 (*ANK1*; MIM #18200 [SPH1])、 β -spectrin (*SPTB*; MIM #616649 [SPH2])、 α -spectrin (*SPTA1*; MIM #270970 [SPH3])、band 3 protein (*SLC4A1*; MIM #612653 [SPH4])、and protein 4.2 (*EPB42*; MIM #612690 [SPH5])。SPH1、SPH2、SPH4は常染色体顕性（優性）遺伝形式、SPH3とSPH5は常染色体潜性（劣性）遺伝形式である。それゆえ、適切な遺伝カウンセリングをする上でも遺伝学的診断をすることは非常に重要となる。

現在までに論文発表された日本におけるHSの原因遺伝子解析は3報告存在するが、そのうち2報告はSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動による解析法によるもので、最も頻度が多いのはSPH4 (*SLC4A1*変異)であった。しかし、2001年にNakanishiらがダイレクトシーケンス法により解析を行い、*ANK1*変異は49例中15例と決して少ない割合ではないということが明らかになっており、本研究結果は先行研究と一致した。

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。本研究班の成果をもとに診療ガイドラインの改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を得た。

成人例も含め、輸血依存期間および移植前の血清フェリチン値を参考に前処置強度を調節した用量調整BUレジメンは非血縁者間骨髄移植において許容される前処置と考えられた。DBAはがん素因があるため、いずれの前処置を用いた場合も早期発がんの可能性があり、長期フォローアップが重要である。長期フォローアップ成績も含めた至適前処置の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

FAの造血幹細胞移植において、VMAT併用TAIの採用により、拒絶頻度を増加させることなく、口腔・食道被曝量の減量が可能であった。また、今後もこのような研究を継続し、患者データを蓄積していくことが重要と思われた。

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の項の小改訂を行った。HSPA9遺伝子の変異は鉄-硫黄クラスターの形成阻害を介してALAS2mRNAの翻訳を抑制することがSA発症の原因とされていたが、HSPA9の役割はそれにとどまらず、ALAS2タンパク質のシヤペロンとしてALAS2タンパク質の機能発現において重要な役割を果たしている可能性が高いことが示された。

DC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。白血病発症予測因子が解明されることが期待される。

HS疑い症例の病因診断には、赤血球浸透圧脆弱性試験や赤血球膜表面積定量検査などが有用であり、HS疑い13症例に対する網羅的遺伝子検査により、全例に赤血球膜骨格蛋白遺伝子変異が同定出来た。

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) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanazaki R, Takahashi Y, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E. Dyserythropoietic anaemia with an

intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia. **eJHaem**. 2022;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.

- 2) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNPH1-MLLT10 fusion: The first case report. **Blood Adv**. 2022 Feb 9;bloodadvances.2021006383. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. [Online ahead of print]
- 3) Kudo K, Toki T, Kanazaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E. *BRAF*^{V600E}-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022 Mar 17. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. [Online ahead of print]
- 4) Matsumori H, Watanabe K, Tachiwana H, Fujita T, Ito Y, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Osakada H, Haraguchi T, Awazu A, Ochiai H, Sakata Y, Ochiai K, Toki T, Ito E, Goldberg IG, Tokunaga K, Nakao M, Saitoh N. Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly. **Life Sci Alliance**. 2022 Mar 23;5(7):e202101045. doi: 10.26508/lsa.202101045.
- 5) Takahashi Y, Kudo K, Ogawa K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Kobayashi A, Ito T, Yamamoto T, Asano K, Ohkuma H, Kurose A, Ito E, Terui K. Isolated Bone Recurrence of Medulloblastoma With MYCN Amplification and TP53 Loss: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2022 Mar 1;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH.0000000000002234.
- 6) Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H,

- Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. **Int J Hematol**. 2022 Mar 10. doi: 10.1007/s12185-022-03313-z. [Online ahead of print]
- 7) Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. **J Nippon Med Sch**. 2022 May 12;89(2):203-211. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-216.
- 8) Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K. A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2022 Feb;115(2):263-268. doi: 10.1007/s12185-021-03248-x.
- 9) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol**. 2022 Feb;196(4):1031-1039. doi: 10.1111/bjh.17921.
- 10) Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison C, Heyman M, Hunger S, Kiss C, Liu HC, Locatelli F, Loh M, Manabe A, Mann G, Pieters R, Pui CH, Rives S, Schmiegelow K, Silverman L, Sary J, Vora A, Brown P. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. **Blood**. 2022 Mar 24;139(12):1785-1793. doi: 10.1182/blood.2021012328.
- 11) Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, Myers SA, Verboon JM, Ulirsch JC, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive ME, Vockley CM, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr SA, Aryee MJ, Kundaje A, Orkin SH, Regev A, McCavit TL, Kanno H, Sankaran VG. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. **Blood**. 2022 Apr 21;139(16):2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753.
- 12) Shimojima-Yamamoto K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis for thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var**. 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
- 13) Utsugisawa T, Kanno H. Hemoglobinopathies. **Jpn J Transf Cell Ther**. 2022;68(1):3-11.
- 14) 槍澤大樹, 菅野仁. 産科・新生児科で遭遇する先天性溶血性貧血～脱水型遺伝性有口赤血球症と乳児有棘赤血球症～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2022;21(2):65-71.
- 15) 牟安峰, 高田穰. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素 ADH5/ALDH2 欠損による新規遺伝性再生不良性貧血. **生化学** 2022;94(1):122-127.
- 16) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- γ . **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018.
- 17) Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var**. 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
- 18) 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**. 2022 Jan 1;44(1):e250-e252. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119.

- 19) Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. **Pediatr Transplant**. 2022 Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/petr.14125. PMID: 34661325.
- 20) Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. **Int J Hematol**. 2022 Jan;115(1):123-128. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. PMID: 34601694.
- 21) 檜澤大樹, 菅野仁. 溶血性貧血の分子病態研究の進歩. **血液内科** 2022;84(1):12-17.
- 22) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimojima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. **Tohoku J Exp Med**. 2021 Sep;255(1):49-55. doi: 10.1620/tjem.255.49.
- 23) 伊藤悦朗, 土岐力, 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性骨髄不全症候群の新知見. **臨床血液** 2021;62(10):1455-1464.
- 24) 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 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w.
- 25) 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 May;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
- 26) 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 Nov 1;43(8):e1173-e1176. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085.
- 27) 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 Sep;38(6):515-527. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
- 28) 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 Nov;63(11):1319-1326. doi: 10.1111/ped.14638.
- 29) 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 Apr 15;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.
- 30) 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 31) 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 Jul 1;106(7):2026-2029. doi: 10.3324/haematol.2020.266320.
- 32) Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. **Lancet Infect Dis.** 2021 May;21(5):741. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30930-0.2.
- 33) 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.** 2021 Oct;100(10):2665-2668. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.
- 34) Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. **Cell Rep.** 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879. PMID: 34706224.
- 35) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. PMID: 34448087.
- 36) Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. **Kurume Med J.** 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. PMID: 34421094.
- 37) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. **Leuk Lymphoma.** 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi: 10.1080/10428194.2021.1929958. PMID: 34128753.
- 38) Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. PMID: 33964514.
- 39) 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 Feb;68(2):e28799. doi: 10.1002/pbc.28799.
- 40) Ichikawa D, Yamashita K, Okuno Y, Muramatsu H, Murakami N, Suzuki K, Kojima D, Kataoka S,

- Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Kasai K, Mizuno S, Shimoyama Y, Nakaguro M, Okita H, Kojima S, Nakazawa A, Takahashi Y. Integrated diagnosis based on transcriptome analysis in suspected pediatric sarcomas. **NPJ Genom Med**. 2021 Jun 15;6(1):49. doi: 10.1038/s41525-021-00210-y.
- 41) Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. **Am J Med Genet A**. 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138.
- 42) Yoshida T, Muramatsu H, Wakamatsu M, Taniguchi R, Ichikawa D, Nakaguro M, Natsume A, Takahashi Y. Microsatellite instability-high is rare events in refractory pediatric solid tumors. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Dec 29;1-7. doi: 10.1080/08880018.2021.1998266. [Online ahead of print]
- 43) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. **Haematologica**. 2021 Sep 1;106(9):2511-2515. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
- 44) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol**. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
- 45) Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, Hamada M, Nishikawa E, Suzuki K, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. Relationship between plasma rabbit anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia. **Eur J Haematol**. 2021 Aug;107(2):255-264. doi: 10.1111/ejh.13644.
- 46) Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Ishimaru S, Hasegawa D, Noguchi M, Hama A, Sato M, Koike T, Iwasaki F, Yagasaki H, Takahashi Y, Kosaka Y, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Hasegawa D, Yoshida N. Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormality classification for the outcome prediction of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome. **Bone Marrow Transplant**. 2021 Dec;56(12):3016-3023. doi: 10.1038/s41409-021-01446-z.
- 47) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. **J Allergy Clin Immunol**. 2021 Aug;148(2):639-644. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.010.
- 48) Kobayashi H, Konno M, Utsugisawa T, Tanabe K, Kanno H. Preoperative autologous blood donation for kidney transplant and end-stage renal disease patients: A single-center study. **Transfus Apher Sci**. 2021 Aug;60(4):103-149. doi: 10.1016/j.transci.2021.103149.
- 49) 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):472-479.
- 50) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. **日本輸血細胞治療学会雑誌** 2021;67(6):541-548.

- 51) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology**. 2021;62(5):563-64.
- 52) 上田優果, 松波邦洋, 桑原秀次, 小倉浩美, 萱野仁, 柳貴英, 今村淳. ビリルビン脳症に至った UGT1A1 遺伝子多型を有する乳児濃縮赤血球症. **日本小児科学会雑誌** 2021;125(12):1702-1707.
- 53) Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, Sasanuma H, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, Xu D. Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress. **Nat Struct Mol Biol**. 2021 Jun;28(6):487-500. doi: 10.1038/s41594-021-00602-9.
- 54) 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コニ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;62(6):547-553.
- 55) 牟安峰, 高田穰. iPSC 細胞を用いたファンコニ貧血症研究の新展開 (解説) . **血液内科** 2021;83(6):824-829.
- 56) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Lenhartová N, Shiraishi A, Tanaka T, Sakai Y, Ohga S. Progressive B cell depletion in human MALT1 deficiency. **Clin Exp Immunol**. 2021 Dec;206(3):237-247. doi: 10.1111/cei.13662.
- 57) Shimizu M, Shimbo A, Takagi M, Eguchi K, Ishimura M, Sugita J, Morio T, Kanegane H. Successful treatment of joint and fascial chronic graft-versus-host disease with baricitinib. **Rheumatology (Oxford)**. 2021 Dec 24;61(1):e1-e3. doi: 10.1093/rheumatology/keab599.
- 58) 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;118(3):368-372. doi: 10.1159/000515770.
- 59) 大賀正一, 虫本雄一, 石村匡崇. これからのゲノム医療 新生児・小児領域のゲノム医療. **日本内科学会雑誌** 2021;110 (9):1898-1903.
- 60) 石村匡崇, 江口克秀, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **臨床血液** 2021;62(8):1327-1333.
- 61) Karasawa T, Kudo K, Tanita K, Takahashi Y, Kanegane H, Terui K. Epstein-Barr Virus-Negative Granulomatous Disease Due to SAP Deficiency. **J Clin Immunol**. 2021 Aug;41(6):1372-1375. doi: 10.1007/s10875-021-01032-4.
- 62) 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 Jan;68(1):e28736. doi: 10.1002/psc.28736.
- 63) 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性貧血. **小児内科** 2021;53(7):1065-10688.
- 64) Nomura K, Kitagawa Y, Aihara M, Ohki Y, Furuyama K, Hirokawa T. Heme-dependent recognition of 5-aminolevulinate synthase by the human mitochondrial molecular chaperone ClpX. **FEBS Lett**. 2021 Dec;595(24):3019-3029. doi: 10.1002/1873-3468.14214.
- 65) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. **Sci Rep**. 2021 Oct 4;11(1):19661. doi: 10.1038/s41598-021-98673-7.
- 66) Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L, Kobayashi M. Osteoblastic adherence regulates hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation: a conceptual *in vitro* and *in vivo* study. **Stem Cell Investig**. 2021 Oct 11;8:21. doi: 10.21037/sci-2021-019.
- 67) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K,

Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. **J Clin Immunol**. 2021 Jul;41(5):975-986. doi: 10.1007/s10875-021-00988-7.

2. 学会発表

- 1) 伊藤悦朗. (シンポジウム) GATA1 変異による Down 症候群関連急性巨核芽球性白血病発症の仕組み. **第 94 回日本生化学会大会** (2021 年 11 月 3 日-5 日, 横浜 (Web 開催)). (口頭).
- 2) Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. **第 83 回日本血液学会学術集会**(2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 3) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. **第 83 回日本血液学会学術集会**(2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 4) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. **第 83 回日本血液学会学術集会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 5) Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. **The 63th American Society of Hematology** (2021 年 12 月 11 日-14 日, 米国・アトランタ・(ハイブリッド開催)).
- 6) 秋山康介, 森本克, 小池隆志, 今井枝里, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. Full-dose Bu による BMT 後に精子を保存し、TBI を含む再移植後に凍結精子で妊娠した 1 例. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 7) 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. 骨髄採取シミュレーターの開発. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 8) 矢部普正, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温. ムコ多糖症 IVA に対する同種造血幹細胞移植. **第 62 回日本先天代謝異常学会** (2021 年 11 月 4 日-6 日, 名古屋 (ハイブリッド開催)).
- 9) 矢部普正. 造血幹細胞採取ドナーの安全性. **第 69 回日本輸血細胞治療学会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 10) 藤田祥央, 金子綾太, 秋山康介, 外山大輔, 小金澤征也, 大坪慶輔, 小池隆志, 望月博之, 山本将平, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. ALDH2 変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 11) 山本将平, 矢部みはる, 矢部普正, 藤田祥央, 金子綾太, 秋山康介, 外山大輔, 小金澤征也, 大坪慶輔, 小池隆志, 望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の 4 例. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 12) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Tanaka Y, Manabe A. Heterozygous NUDT15 gene polymorphism would not associate with the sensitivity of 6-mercaptopurine side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **The 63th American Society of Hematology** (2021 年 12 月 11 日-14 日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)).
- 13) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Imai Y, Wakamatsu M, Taniguchi R, Kataoka S, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Okuno Y, Kojima S, Takahashi Y. Ten patients with RUNX1 mutation

- who were suspected with FPD-MM in a pediatric cohort of inherited bone marrow failure syndrome. **第63回日本小児血液・がん学会** (2021年11月25日-27日, 大阪 (Web開催)) . (口演) .
- 14) Paola P, Eduard J, Joan-Lluis V, Bertil G, Andreas G, Kanno H, Kevin H.M K., Carl L, D. Mark L, Dagmar P, Vip V, Jean W, Yan Y, Bryan M, Rachael F G. Baseline Characteristics by age of a global cohort of patients diagnosed with pyruvate kinase deficiency - A descriptive analysis from the peak registry. **EHA2021** (2021年6月9日-17日, オーストリア・ウィーン (Web開催)) .(ポスター).
 - 15) 松田和樹, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 低ヘマトクリット値を示す患者からの安全なサイトフェレシス基準についての検討. **第42回日本アフエレシス学会学術大会** (2021年10月16日-17日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
 - 16) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 皮下注用人免疫グロブリンの在宅自己注射における投与記録管理の問題点. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
 - 17) 守屋友美, 松田和樹, 久保田友晶, 千野峰子, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 下島圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 災害時の院内における血液製剤管理と供給体制. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
 - 18) 山本圭子, 田村豪良, 澤石由記夫, 岡本伸彦, 豊田敦, 菅野仁, 山本俊至. Inverted-duplication-deletionに不均衡転座がcapされた2症例における構造以上の切断点解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
 - 19) 田村豪良, 山本 (下島) 圭子, 谷ヶ崎博, 菅野仁, 岡本伸彦, 豊田敦, 山本俊至. ロングリード・シークエンスによる連続する2つの微細欠失の構造解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
 - 20) 中原衣里菜, 山本 (下島) 圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 森岡一朗, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の意義. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
 - 21) 田村豪良, 山本 (下島) 圭子, 山本俊至, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 岡部龍太, 亀井美智, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 網羅的遺伝子解析により診断された band4.2 異常症 (4.2Nippon) 2例の臨床的比較. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)) . (口演) .
 - 22) 中原衣里菜, 菅野仁, 山本俊至, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. 臍帯血赤血球を用いた赤血球膜異常症のスクリーニング法. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)) . (口演) .
 - 23) 中原衣里菜, 山本 (下島) 圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 赤川浩之, 山本俊至, 丸義朗, 中村文彦, 谷ヶ崎博, 伊藤悦朗, 大賀正一, 菅野仁. Efficient Screening Tests and Gene Mutation Spectrum for Hereditary Stomatocytosis in Japan. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)) .(ポスター) .
 - 24) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Mori M, Okamoto Y, Saito M. K., Takata M. Discovery of a novel FA-like disorder Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome caused by ADH5/ALDH2 mutations. Understanding and treating hematopoietic failure and malignant predisposition in Fanconi anemia. **33rd Fanconi anemia Research Fund Scientific Symposium** (2021年7月16日, virtual events) .
 - 25) 岡本裕介, 牟安峰, 望月綾子, 勝木陽子, 高折晃史, 高田穰. (招待講演) SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **第16回血液**

- 学若手研究者勉強会（麒麟塾）（2021年6月19日，Web開催）。
- 26) 勝木陽子, 安倍昌子, Park SY, 吳文文, 矢部普正, 矢部みはる, van Attikum H, 中田慎一郎, 太田智彦, Seidman MM, Kim Y, 高田穰. (ワークショップ) RNF168は複製依存的DNAクロスリンク修復因子SLX4のユビキチン化経路を介したリクルートを制御する. **第44回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 27) 高田穰, Erin A, 小川みのり, 勝木陽子, 岡本祐介, Andres C, 望月綾子, 牟安峰. (ワークショップ) SLFN11 と SLFN ファミリー機能の統一的理解を目指して. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 28) 牟安峰, 平明日香, 丹羽明, 大澤光次郎, 森美奈子, 岡本裕介, 齋藤潤, 高田穰. (ワークショップ) 新規遺伝性骨髄不全症アルデヒド分解不全 (ADD) 症候群の発見: 代謝異常によって引き起こされるゲノム不安定性. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 29) Takata M. (invited lecture) SLFN11: a gene that links sensitivities to cancer chemotherapy and degradation of stalled replication forks. **Kyoto University-UCLA online seminar New developments in Cancer Research** (2022年3月23日, Web開催)。
- 30) Takata M. (invited, Keynote lecture) “Genome Action” Responses to replication stress and human disease mechanisms. **第 12 回群馬大学未来先端研究機構国際シンポジウム** (2022年3月1日-2日, 前橋 (ハイブリッド開催))。
- 31) Eguchi K, Ishimura M, Ohga S. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndromes in Japan. **2021 the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology Autumn Meeting** (2021年10月22日, Web開催)。
- 32) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファン/フルダラビンをを用いた非血縁者間骨髄移植. **小児造血幹細胞移植セミナー九州 2021** (2021年1月9日, 福岡 (Web開催))。
- 33) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Shiraishi A, Ohga S. The clinical expression and treatment of MALT1 deficiency due to a novel nonsense mutation. **The 83rd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催))。
- 34) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 村松秀城, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症候群における造血細胞移植の課題-Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症. **第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2021年11月25日-27日, 大阪 (Web開催))。
- 35) Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, Hayashi Y. Cytokine Analysis in 154 Patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM-10 clinical study. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (ポスター)。
- 36) Matsuo H, Yoshida K, Nannya Y, Ito Y, Saito S, Koga Y, Moritake H, Terui K, Kawaguchi K, Okamoto Y, Nakayama H, Kanno M, Hino M, Akane Y, Inoue A, Shimada A, Goto H, Ueno H, Takita J, Yamato G, Shiba N, Hayashi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Ogawa S, Adachi S. Clonal evolution pattern and prognostic significance of clonal architecture in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (ポスター)。
- 37) 小林明恵, 大高龍星, 土岐力, 金崎里香, 高橋佑果, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 工藤耕, 佐々木伸也, 村松秀城, 原純一, 菅野仁, 照井君典, 伊藤悦朗. Dyserythropoietic anemia with an intronic *GATA1* splicing mutation in patients suspected to have DBA. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催))。
- 38) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道.

CLPX はタンパク質相互作用の調節を介して肝細胞におけるミトコンドリア β 酸化を制御する。第 94 回日本生化学会大会 (2021 年 11 月 3 日-5 日, Web 開催)。

- 39) 金子桐子, 久保田美子, 鈴木亘, 古山和道. SLC25A38 遺伝子変異細胞の樹立。第 94 回日本生化学会大会 (2021 年 11 月 3 日-5 日, Web 開催)。
- 40) 久保田美子, 鈴木亘, 金子桐子, 古山和道. 非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素のヘム依存的分解反応に関わる因子の同定。第 44 回日本分子生物学会年会 (2021 年 12 月 1 日-3 日, 横浜 (ハイブリッド開催))。
- 41) 溝口洋子, 谷千尋, 西村志帆, 松原啓子, 富岡啓太, 下村麻衣子, 中島祐子, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. The efficacy of continuous US evaluation for joint health in pediatric patients with hemophilia. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。
- 42) 郷田聡, 唐川修平, 早川誠一, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. Tregs abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。
- 43) 松村梨紗, 望月慎史, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 梶俊策, 清水順也, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. Successful bone marrow transplantation in a case with C1q deficiency associated with refractory SLE. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

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22例中7例（32%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに249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、141例（56.7%）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、ターゲットシーケンス及びエクソーム解析によっても原因遺伝子を同定することができなかった検体を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書の改訂を行った。各施設の倫理委員会で改訂版の承認後、両親の再同意取得を進めている。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、DBAのWeb登録を開始した。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

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3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、5q-症候群の原因遺伝子 *RPS14* および私達が見出した新規原因遺伝子 *TP53* 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。変異が同定されない場合は、両親の検体と一緒にエクソーム解析を行い、原因遺伝子の同定を進めた。

得られたデータベースをもとに、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、重症度分類の策定および診断・治療ガイドラインの改訂を行う。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得

て、患者および家族に十分な説明を行い文書による同意を得たのち、解析を行った。本年度は、ターゲットシーケンス及びエクソーム解析によっても原因遺伝子を同定することができなかった検体を、国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書の改訂を行った。各施設の倫理委員会で改訂版の承認後、両親の再同意取得を進めている。

C. 研究結果

新規症例22名の遺伝子診断を行い、7例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 4例、*RPS26* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 1例) を同定した。これまでに249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、141例 (56.7%) 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改訂を行った。

ターゲットシーケンス及びエクソーム解析によっても原因遺伝子を同定することができなかった検体を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書の改訂を行った。各施設の倫理委員会で改訂版の承認後、両親の再同意取得を進めた。

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」に中央倫理審査承認後、46施設の施設長の研究実施許可を得た。さらに、中央倫理審査を認めない9施設の倫理審査承認と研究実施許可が得られた。令和3年5月から、疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始した。

これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

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。

E. 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。本研究班の成果をもとに診療ガイドラインの改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Kobayashi A](#), Ohtaka R, [Toki T](#), Hara J, Muramatsu H, Kanazaki R, Takahashi Y, [Sato T](#), [Kamio T](#), Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, [Ito E](#). Dyserythropoietic anaemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia. *eJHaem*. 2022; 3:163–167. doi: 10.1002/jha2.374.
- 2) Kudo K, Kubota Y, [Toki T](#), Kanazaki R, [Kobayashi A](#), [Sato T](#), [Kamio T](#), Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, [Ito E](#), Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNPH1-MLLT10 fusion: The first case report. *Blood Adv*. 2022 Feb 9;bloodadvances. 2021006383. doi: 10.1182/bloodadvances. 2021006383. [Online ahead of print]
- 3) Kudo K, [Toki T](#), Kanazaki R, Tanaka T, [Kamio T](#), [Sato T](#), Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, [Ito E](#). *BRAF*^{V600E}-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica*. 2022 Mar 17. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. [Online ahead of print]
- 4) Matsumori H, Watanabe K, Tachiwana H, Fujita T, Ito Y, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Osakada H, Haraguchi T, Awazu A, Ochiai H, Sakata Y, Ochiai K, [Toki T](#), [Ito E](#), Goldberg IG, Tokunaga K, Nakao

- M, Saitoh N. Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly. **Life Sci Alliance**. 2022 Mar 23;5(7):e202101045. doi: 10.26508/lsa.202101045.
- 5) Takahashi Y, Kudo K, Ogawa K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Kobayashi A, Ito T, Yamamoto T, Asano K, Ohkuma H, Kurose A, Ito E, Terui K. Isolated Bone Recurrence of Medulloblastoma With MYCN Amplification and TP53 Loss: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2022 Mar 1;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH.0000000000002234.
 - 6) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimojima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. **Tohoku J Exp Med**. 2021 Sep;255(1):49-55. doi: 10.1620/tjem.255.49.
 - 7) Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var**. 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
 - 8) 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 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w.
 - 9) 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 May;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
 - 10) 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**. 2022 Jan 1;44(1): e250-e252. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119.
 - 11) 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 Nov 1;43(8):e1173-e1176. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085.
 - 12) 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 Sep;38(6):515-527. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
 - 13) 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 Nov;63(11):1319-1326. doi: 10.1111/ped.14638.
 - 14) 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 Apr 15;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.
 - 15) 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.

- 16) Tanaka Y, Yeoh AEJ, Moriyama T, Li CK, Kudo K, Arakawa Y, Buaboornam 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 Jul 1;106(7):2026-2029. doi: 10.3324/haematol.2020.266320.
- 17) 伊藤悦朗, 土岐力, 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性骨髄不全症候群の新知見. **臨床血液** 2021;62(10):1455-1464.

2. 学会発表

- 1) 伊藤悦朗. (シンポジウム) GATA1 変異による Down 症候群関連急性巨核芽球性白血病発症の仕組み. **第 94 回日本生化学会大会** (2021 年 11 月 3 日-5 日, 横浜 (Web 開催)). (口頭).
- 2) 小林明恵, 大高龍星, 土岐力, 金崎里香, 高橋佑果, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 工藤耕, 佐々木伸也, 村松秀城, 原純一, 菅野仁, 照井君典, 伊藤悦朗. Dyserythropoietic anemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have DBA. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 3) Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, Hayashi Y. Cytokine Analysis in 154 Patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM-10 clinical study. **The 63th American Society of Hematology** (2021 年 12 月 11 日-14 日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (ポスター).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

遺伝性鉄芽球性貧血

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

研究要旨： 遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄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。今年度は 2 例の新規症例が登録された。

A. 研究目的

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

症例は1歳男児。2021年5月に重度の輸血依存性貧血（Hb: 3.5g/dL：正球性）を認め紹介受診となった。骨髄スメア上はピアソン症候群を疑う所見であったため、当研究に登録となった。ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

D. 考察

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例はこれまでに計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欠損である。

これらの結果をもとに、令和3年12月には本疾患に関する診療ガイドラインの小改訂も行った。

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小改訂を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H,

Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. **Int J Hematol**. 2022 Mar 10. doi: 10.1007/s12185-022-03313-z. [Online ahead of print]

- 2) Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. **Lancet Infect Dis**. 2021 May;21(5):741. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30930-0.2.
- 3) 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**. 2021 Oct;100(10):2665-2668. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. 第83回日本血液学会学術集会(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .
- 2) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. 第83回日本血液学会学術集会(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .
- 3) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. 第83回日本血液学会学術集会(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .
- 4) Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C,

Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ(ハイブリッド開催)) .

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：ファンconi貧血（FA）に対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性 GVHD が指摘されており、日本人では重症の慢性 GVHD が少ないことから放射線の減量を試みた。拒絶予防と発がん予防を両立させるために、強度変調放射線治療（VMAT）を放射線胸腹部照射（TAI）と組み合わせ、高発がん組織の被曝量を 0.6 Gy まで減量することに成功した。

A. 研究目的

ファンconi貧血（FA）はDNA修復障害を基本病態とし、骨髄不全や高頻度の発がんを特徴とする遺伝性骨髄不全症候群である。骨髄不全に対しては非血縁ドナーを含めて造血細胞移植（HSCT）の著しい成績向上が得られるようになったが、成人後の頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併する。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから、移植前処置に用いる放射線の減量を試みた。

B. 研究方法

移植前処置に用いる放射線照射法として、東海大学では鼻頭より上の眼球・脳、甲状腺、性腺、四肢を遮蔽した3 Gyの胸腹部照射（TAI）を用いてきた。Minnesota大学のWagner教授らは1.5 Gyの全身放射線照射（TBI）を試みたところ3例中2例で拒絶を経験し、以後は減量をあきらめている。我々は発がん頻度の高い口腔粘膜、食道の粘膜に対する照射をVolumetric Modulated Arc Therapy（VMAT）で行い、その他の組織に対しては従来の3 Gy TAIと組み合わせた照射法を開発し、fludarabine 25 mg/m² x 6, cyclophosphamide 10 mg/kg x 4, ATG 1.25 mg/kg x 4との組み合わせによる移植前処置を施行した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施している。「ファンconi貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が東海大学倫理委

員会で承認されている。

C. 研究結果

対象はFA4例、先天性角化異常症（DKC）1例の計5例で、年齢は4～8歳（中央値6歳）であった。ドナーはHLA不一致の血縁（1例はハプロ一致）が2例、HLA一致非血縁が2例、HLA不一致非血縁が1例であった。移植細胞はいずれも骨髄であった。全例で速やかな生着が得られ、STR法でドナータイプが確認された。急性および慢性GVHDも問題なく、全例が移植後8～44か月を経て生存中である。

D. 考察

放射線の減量は免疫抑制効果の減弱によって生着不全の頻度の増加を招く可能性があるが、今回はハプロ一致を含むHLA不一致血縁ドナーやHLA不一致非血縁ドナーからのHSCTで、しかもDKCの1例は200回を超える頻回輸血例にもかかわらず、順調な生着を得ることができた。VMATの発がんに対する有効性を証明するには長期の観察を要するが、世界初のFAにおける放射線の減量成功となった。

E. 結論

VMAT併用TAIの採用により、拒絶頻度を増加させることなく、口腔・食道被曝量の減量が可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S,

- Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. **Pediatr Transplant.** 2022 Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/petr.14125. PMID: 34661325.
- 2) Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. **Int J Hematol.** 2022 Jan;115(1):123-128. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. PMID: 34601694.
 - 3) Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. **J Nippon Med Sch.** 2022 May 12;89(2):203-211. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-216.
 - 4) Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. **Cell Rep.** 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879. PMID: 34706224.
 - 5) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. PMID: 34448087.
 - 6) Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. **Kurume Med J.** 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. PMID: 34421094.
 - 7) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. **Leuk Lymphoma.** 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi: 10.1080/10428194.2021.1929958. PMID: 34128753.
 - 8) Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. PMID: 33964514.
2. 学会発表
 - 1) 秋山康介, 森本克, 小池隆志, 今井枝里, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. Full-dose Bu による BMT 後に精子を保存し、TBI を含む再移植後に凍結精子で妊娠した 1 例. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
 - 2) 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. 骨髓採取シミュレーターの開発. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
 - 3) 矢部普正, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温. ムコ多糖症 IVA に対する同種造血幹細胞移植. **第 62 回日本先天代謝異常学会** (2021 年 11 月 4 日-6

日，名古屋（ハイブリッド開催）。

- 4) 矢部普正. 造血幹細胞採取ドナーの安全性. **第69回日本輸血細胞治療学会**（2021年6月4日-6日，東京（ハイブリッド開催））。
- 5) 藤田祥央，金子綾太，秋山康介，外山大輔，小金澤征也，大坪慶輔，小池隆志，望月博之，山本将平，矢部みはる，矢部普正，高田穰. ALDH2 変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. **第83回日本血液学会学術総会**（2021年9月23日-25日，仙台（Web開催））。
- 6) 山本将平，矢部みはる，矢部普正，藤田祥央，金子綾太，秋山康介，外山大輔，小金澤征也，大坪慶輔，小池隆志，望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の4例. **第83回日本血液学会学術総会**（2021年9月23日-25日，仙台（Web開催））。

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）は先天性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・がん学会疾患登録、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。同変異を導入したiPS細胞にて造血異常が再現され、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た（Seu KG, et al. *VPS4A Mutations in Humans Cause Syndromic Congenital Dyserythropoietic Anemia due to Cytokinesis and Trafficking Defects*. *Am J Hum Genet*. 2020 Dec 3;107(6):1149-1156.）。

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。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDAN1*、*C15ORF41*（I型）、*SEC23B*（II型）、*KIF23*（III型）、*KLFI*（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) Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K. A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2022 Feb;115(2):263-268. doi: 10.1007/s12185-021-03248-x.
- 2) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol**. 2022 Feb;196(4):1031-1039. doi: 10.1111/bjh.17921.
- 3) Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison C, Heyman M, Hunger S, Kiss C, Liu HC, Locatelli F, Loh M, Manabe A, Mann G, Pieters R, Pui CH, Rives S, Schmiegelow K, Silverman L, Stary J, Vora A, Brown P. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. **Blood**. 2022 Mar 24;139(12):1785-1793. doi: 10.1182/blood.2021012328.
- 4) 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 Feb;68(2):e28799. doi: 10.1002/pbc.28799.

2. 学会発表

- 1) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Tanaka Y, Manabe A. Heterozygous NUDT15 gene polymorphism would not associate with the sensitivity of 6-mercaptopurine side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)).

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名古屋大学で、骨髄病理標本を名古屋第一赤十字病院と静岡県立こども病院の2施設で行っている。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1022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、先天性赤血球形成異常症（CDA）6例（*CDANI* 3例、*SEC23B* 2例、*KLF1* 1例）、先天性角化不全症（DC）21例（*TINF2* 11例、*TERT* 4例、*TERC* 1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。

（倫理面への配慮）

研究にあたっては個人情報の守秘を厳守し、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=1022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、CDA 6例（*CDANI* 3例、*SEC23B* 2例、*KLF1* 1例）、DC 21例（*TINF2* 11例、*TERT* 4例、*TERC* 1例、*DKC1* 5例）を遺伝子診断し得た。21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時に、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を行い、DC関連遺伝子を検索する。また、テロメア長短縮を認めないが、臨床的に否定することが困難な場合には遺伝子解析を行うことが望ましいと考えられた。

E. 結論

先天性角化不全症を含め、先天性造血不全症の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断による塗抹標本の評価、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) Ichikawa D, Yamashita K, Okuno Y, Muramatsu H, Murakami N, Suzuki K, Kojima D, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Kasai K, Mizuno S, Shimoyama Y, Nakaguro M, Okita H, Kojima S, Nakazawa A, Takahashi Y. Integrated diagnosis based on transcriptome analysis in suspected pediatric sarcomas. **NPJ Genom Med**. 2021 Jun 15;6(1):49. doi: 10.1038/s41525-021-00210-y.
- 2) Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole

genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. **Am J Med Genet A**. 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138.

- 3) Yoshida T, Muramatsu H, Wakamatsu M, Taniguchi R, Ichikawa D, Nakaguro M, Natsume A, Takahashi Y. Microsatellite instability-high is rare events in refractory pediatric solid tumors. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Dec 29;1-7. doi: 10.1080/08880018.2021.1998266. [Online ahead of print]
- 4) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. **Haematologica**. 2021 Sep 1;106(9):2511-2515. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
- 5) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol**. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
- 6) 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 7) Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, Hamada M, Nishikawa E, Suzuki K, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. Relationship between plasma rabbit

anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia. **Eur J Haematol.** 2021 Aug;107(2):255-264. doi: 10.1111/ejh.13644.

- 8) Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Ishimaru S, Hasegawa D, Noguchi M, Hama A, Sato M, Koike T, Iwasaki F, Yagasaki H, Takahashi Y, Kosaka Y, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Hasegawa D, Yoshida N. Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormality classification for the outcome prediction of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome. **Bone Marrow Transplant.** 2021 Dec;56(12):3016-3023. doi: 10.1038/s41409-021-01446-z.
- 9) 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 Sep;38(6):515-527. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
- 10) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. **J Allergy Clin Immunol.** 2021 Aug;148(2):639-644. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.010.

2. 学会発表

- 1) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Imaya M, Wakamatsu M, Taniguchi R, Kataoka S, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Okuno Y, Kojima S, Takahashi Y. Ten patients with RUNX1 mutation who were suspected with FPD-MM in a pediatric cohort of inherited bone marrow failure syndrome.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

日本の遺伝性球状赤血球症における遺伝子変異スペクトラム

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（下島）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）
山本俊至（東京女子医科大学医学部ゲノム診療科 教授）
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）
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）
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： 遺伝性球状赤血球症は先天性溶血性貧血の病型として最も頻度の高い赤血球膜異常症である。溶血性貧血の診断基準を満たし、直接抗グロブリン試験陰性でPNH血球を認めない慢性溶血性貧血症例に対して、我々は定量的赤血球浸透圧脆弱性試験（FCM-OF）、赤血球膜表面積定量試験（赤血球 eosin 5'-maleimide 結合能）を実施している。今回、臨床症状、臨床検査所見および上記の赤血球膜異常症スクリーニング検査でHSが疑われる13症例について次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子検査を実施した。その結果、全例をHSと確定診断出来た。

A. 研究目的

遺伝性球状赤血球症（hereditary spherocytosis: HS）は先天性溶血性貧血（congenital hemolytic anemia: CHA）の病型として最も頻度の高い赤血球膜異常症である。臨床症状の程度は幅広く、代償性溶血を認める例から頻回輸血を必要とする例まで多岐にわたり、Hb8g/dLを保てない重症慢性溶血性貧血を呈する例では脾摘が選択肢となりうる。我々の研究室において、2016年から2018年の間、臨床症状と一般血液検査結果からCHAが疑われた51例について網羅的遺伝子解析を実施し、HSと診断した13例の変異スペクトラムを先行研究結果と比較検討したので報告する。

B. 研究方法

末梢血からDNAを抽出し、Agilent Technologies社からのHaloplex HS Target enrichment systemを用いた74のターゲット遺伝子を対象とした解析パネルを設計し、Illumina社のMiseqを用いて次世代シーケンシング（NGS）解析を行った。得られたデータは、Agilent Technologies社のSureCallによってannotationを行い、wANNOVAR ([http:// wannovar.wglab.org/](http://wannovar.wglab.org/))を用いて病原性予測解析を行った。

フィルタリングは、(1)出現頻度がALL 1000Genomesと1000G_EAS、HGDV、dbSNPで1%

未満、(2)synonymous variantsを除外、(3)total read depthの30%未満であるvariantsを除外、(4)CADD_phred valueが20%以上というストラテジーに沿って行った。Variantsを視覚的に確認するために、The Integrative Genomics Viewer (IGV) software (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>)を用いた。また、最終的に得られたバリエーションはAmerican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)から発表されているガイドラインに沿って評価した。Splicing sitesに存在するvariantsの影響については、Berkeley Drosophila Genome Project (https://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html)とDTU Bioinformatics (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>) databasesを用いて算出した。（倫理面への配慮）

本研究は東京女子医科大学倫理審査委員会にて承認を受け、全例から文書によるインフォームドコンセントを受けた。

C. 研究結果

13例全例でHSの原因遺伝子変異が同定できた。13例のうち8例は、臨床症状と検査所見からHSと診断されていた。一方、残りの5例はHSとは疑われていなかった症例であった。7例では新規の変異が同定さ

れた。

NGS解析の普及により、ここ数年の間に世界各国からHSをターゲットとした遺伝学的解析結果の報告が相次いでいる。各国からの報告によると、人種によって原因遺伝子の頻度には違いがあることが明らかになっており、我々の解析結果は中国や韓国といったアジアの国々からの報告と同じ傾向を示し、*ANK1*変異が6例(46%)と最も多く、次に*SPTB*変異が4例(31%)であった。貧血の重症度と原因遺伝子との相関については、他施設からの報告と同様に明らかな傾向は見られなかった。

D. 考察

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) によるとHSは原因遺伝子の種類によって5つのサブタイプに分類されている：ankyrin 1 (*ANK1*; MIM #18200 [SPH1])、 β -spectrin (*SPTB*; MIM #616649 [SPH2])、 α -spectrin (*SPTA1*; MIM #270970 [SPH3])、band 3 protein (*SLC4A1*; MIM #612653 [SPH4])、and protein 4.2 (*EPB42*; MIM #612690 [SPH5])。SPH1、SPH2、SPH4は常染色体顕性(優性)遺伝形式、SPH3とSPH5は常染色体潜性(劣性)遺伝形式である。それゆえ、適切な遺伝カウンセリングをする上でも遺伝学的診断をすることは非常に重要となる。

現在までに論文発表された日本におけるHSの原因遺伝子解析は3報告存在するが、そのうち2報告はSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動による解析法によるもので、最も頻度が多いのはSPH4(*SLC4A1*変異)であった。しかし、2001年にNakanishiらがダイレクトシーケンス法により解析を行い、*ANK1*変異は49例中15例と決して少ない割合ではないということが明らかになっており、本研究結果は先行研究と一致した。

E. 結論

HS疑い症例の病因診断には、赤血球浸透圧脆弱性試験や赤血球膜表面積定量検査などが有用であり、HS疑い13症例に対する網羅的遺伝子検査により、全例に赤血球膜骨格蛋白遺伝子変異が同定出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanazaki R, Takahashi Y, Sato T,

Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E. Dyserythropoietic anaemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia. **EJHaem.** 2022;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.

- 2) Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, Myers SA, Verboon JM, Ulirsch JC, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive ME, Vockley CM, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr SA, Aryee MJ, Kundaje A, Orkin SH, Regev A, McCavit TL, Kanno H, Sankaran VG. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. **Blood.** 2022 Apr 21;139(16):2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753.
- 3) Utsugisawa T, Kanno H. Hemoglobinopathies. **Jpn J Transf Cell Ther.** 2022;68(1):3-11.
- 4) 槍澤大樹, 菅野仁. 産科・新生児科で遭遇する先天性溶血性貧血～脱水型遺伝性有口赤血球症と乳児有棘赤血球症～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2022;21(2):65-71.
- 5) 槍澤大樹, 菅野仁. 溶血性貧血の分子病態研究の進歩. **血液内科** 2022;84(1):12-17.
- 6) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimajima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. **Tohoku J Exp Med.** 2021 Sep;255(1):49-55. doi: 10.1620/tjem.255.49.
- 7) Kobayashi H, Konno M, Utsugisawa T, Tanabe K, Kanno H. Preoperative autologous blood donation for kidney transplant and end-stage renal disease patients: A single-center study. **Transfus Apher Sci.** 2021 Aug;60(4):103-149. doi: 10.1016/j.transci.2021.103149.
- 8) 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):472-479.
- 9) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. **日本輸血細胞治療学会雑誌** 2021;67(6):541-548.

- 10) Shimojima-Yamamoto K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis for thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var.** 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
- 11) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology.** 2021;62(5):563-64.
- 12) 上田優果, 松波邦洋, 桑原秀次, 小倉浩美, 菅野仁, 柳貴英, 今村淳. ビリルビン脳症に至った UGT1A1 遺伝子多型を有する乳児濃縮赤血球症. **日本小児科学会雑誌** 2021;125(12):1702-1707.
2. 学会発表
- 1) Paola P, Eduard J, Joan-Lluis V, Bertil G, Andreas G, Kanno H, Kevin H.M K., Carl L, D. Mark L, Dagmar P, Vip V, Jean W, Yan Y, Bryan M, Rachael F G. Baseline Characteristics by age of a global cohort of patients diagnosed with pyruvate kinase deficiency - A descriptive analysis from the peak registry. **EHA2021** (2021年6月9日-17日, Web開催). (ポスター).
- 2) 松田和樹, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 低ヘマトクリット値を示す患者からの安全なサイトフェレシス基準についての検討. **第42回日本アフエレシス学会学術大会** (2021年10月16日-17日, 東京 (ハイブリッド開催)). (口演).
- 3) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 皮下注用人免疫グロブリンの在宅自己注射における投与記録管理の問題点. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 4) 守屋友美, 松田和樹, 久保田友晶, 千野峰子, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 下島圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 災害時の院内における血液製剤管理と供給体制. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 5) 山本圭子, 田村豪良, 澤石由記夫, 岡本伸彦, 豊田敦, 菅野仁, 山本俊至. Inverted-duplication-deletionに不均衡転座がcapされた2症例における構造以上の切断点解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 6) 田村豪良, 山本(下島)圭子, 谷ヶ崎博, 菅野仁, 岡本伸彦, 豊田敦, 山本俊至. ロングリード・シーケンスによる連続する2つの微細欠失の構造解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 7) 中原衣里菜, 山本(下島)圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 森岡一朗, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の意義. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 8) 田村豪良, 山本(下島)圭子, 山本俊至, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 岡部龍太, 亀井美智, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 網羅的遺伝子解析により診断された band4.2 異常症 (4.2Nippon) 2例の臨床的比較. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)). (口演).
- 9) 中原衣里菜, 菅野仁, 山本俊至, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. 臍帯血赤血球を用いた赤血球膜異常症のスクリーニング法. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)). (口演).
- 10) 中原衣里菜, 山本(下島)圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 赤川浩之, 山本俊至, 丸義朗, 中村文彦, 谷ヶ崎博, 伊藤悦朗, 大賀正一, 菅野仁. Efficient Screening Tests and Gene Mutation Spectrum for Hereditary Stomatocytosis in Japan. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (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2例の症例解析の依頼を受け、実施した。

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重大な問題となっている。臨床の現場で発症早期に確実な分子診断を得ることは、その後のフォロー、骨髄移植の実施と使用薬剤等の判断の上で重要と思われる。本研究では、できるだけ多数のFAと関連病態患者の分子診断結果を集積し、日本人FA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する。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する。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法によって決定する。

（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

2021年度は、2例のFA症例を検索した。

① 若年者の再生不良性貧血症例で、名古屋大学の

ターゲットシーケンスでFANCGのホモ変異を検出された症例について依頼を受け、サンガーシーケンスによる確定を行った。ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。さらにALDH2遺伝子型を検索し、GG型であることが判明した。

② 身体的特徴や染色体断裂試験の結果から、FAと診断され、近日造血幹細胞移植予定の患児について、FA遺伝子異常の検索依頼があった。末梢血よりのゲノムを検索したところ、FANCAのc.2536delC変異がヘテロで見つかり、一方、FANCGのc.307+1G>C, c.1066C>Tについては検出されなかった。なお、FANCGのT297I変異が見つかったが、これはbenignとされている。したがって、この患児はFANCAの変異によって発症している可能性（極めて）高いと考えられた。もう一方のアレルのFANCA変異は、我々の検索では見つけることができずMLPAないし次世代による検索が必要とコメントした。

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および関連病態の疫学を明らかにすることが重要である。そのためには、研究の継続性が重要であり、データとサンプルのRepositoryの体制を整えることが必要と思われる。

E. 結論

今後もこのような研究を継続し、患者データを蓄積していくことが重要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. **Cell Rep**. 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879.
- 2) Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, Sasanuma H, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, Xu D. Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress. **Nat Struct Mol Biol**. 2021 Jun;28(6):487-500. doi: 10.1038/s41594-021-00602-9.
- 3) 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 Apr 15;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.
- 4) 牟安峰, 高田穰. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素 ADH5/ALDH2 欠損による新規遺伝性再生不良性貧血. **生化学** 2022;94(1):122-127.
- 5) 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;62(6):547-553.
- 6) 牟安峰, 高田穰. iPS 細胞を用いたファンconi 貧血研究の新展開 (解説). **血液内科** 2021;83(6):824-829.

2. 学会発表

- 1) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Mori M, Okamoto Y, Saito MK, Takata M. Discovery of a novel FA-like disorder Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome caused by ADH5/ALDH2 mutations. Understanding and treating hematopoietic failure and malignant

predisposition in Fanconi anemia. **33rd Fanconi anemia Research Fund Scientific Symposium** (2021年7月16日, virtual events) .

- 2) 岡本裕介, 牟安峰, 望月綾子, 勝木陽子, 高折晃史, 高田穰. (招待講演) SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **第16回血液学若手研究者勉強会 (麒麟塾)** (2021年6月19日, Web開催) .
- 3) 勝木陽子, 安倍昌子, Park SY, 呉文文, 矢部普正, 矢部みはる, van Attikum H, 中田慎一郎, 太田智彦, Seidman MM, Kim Y, 高田穰. (ワークショップ) RNF168は複製依存的DNAクロスリンク修復因子SLX4のユビキチン化経路を介したリクルートを制御する. **第44回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 4) 高田穰, Erin A, 小川みのり, 勝木陽子, 岡本祐介, Andres C, 望月綾子, 牟安峰. (ワークショップ) SLFN11 と SLFN ファミリー機能の統一的理解を目指して. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 5) 牟安峰, 平明日香, 丹羽明, 大澤光次郎, 森美奈子, 岡本裕介, 齋藤潤, 高田穰. (ワークショップ) 新規遺伝性骨髄不全症アルデヒド分解不全 (ADD) 症候群の発見: 代謝異常によって引き起こされるゲノム不安定性. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 6) Takata M. (invited lecture) SLFN11: a gene that links sensitivities to cancer chemotherapy and degradation of stalled replication forks. **Kyoto University-UCLA online seminar New developments in Cancer Research** (2022年3月23日, Web開催) .
- 7) Takata M. (invited, Keynote lecture) “Genome Action” Responses to replication stress and human disease mechanisms. **第 12 回群馬大学未来先端研究機構国際シンポジウム** (2022年3月1日-2日, 前橋 (ハイブリッド開催)) .

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

Diamond-Blackfan貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた造血細胞移植の検討

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 助教）
矢田裕太郎（ 同 博士課程）
木下恵志郎（ 同 博士課程）
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：造血細胞移植はDiamond-Blackfan貧血（DBA）の血液学的治癒をもたらす治療法である。がん素因や鉄過剰症に伴う治療関連毒性リスクを考慮すると、強度を低減した前処置が望まれるが確立されたものはない。今回、輸血依存となった6名のDBA患者に対して用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、長期フォローアップ可能であった症例を検討した。5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられなかった。移植前フェリチン値が最も高く、輸血依存期間が最も長い1名で類洞閉塞症候群を合併し生着不全となり、緊急で臍帯血移植を要した。移植後観察期間の中央値は49.5か月で、全例生存しており、悪性腫瘍や肺合併症を発症した症例はない。強度減弱前処置として用量調整ブスルファンレジメンは許容可能な前処置法と考えられるが、長期的な安全性を含め慎重な経過観察が必要であり、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

先天性骨髄不全症候群の1つであるDiamond-Blackfan貧血（DBA）は、リボゾーム機能障害を病因とし、赤芽球癆、身体奇形、悪性疾患の合併を特徴とする。赤芽球癆に対しては、ステロイド治療が第一選択であり、約80%が治療に反応するが、ステロイド治療に不応または抵抗性となり、赤血球輸血依存に至った例が造血細胞移植の適応とされる。DBAに対する造血細胞移植では、放射線を回避した骨髄破壊的前処置が推奨されている。一方で、赤血球輸血依存に伴う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れるが、確立された強度減弱前処置はない。鉄過剰症およびBusulfan（BU）による類洞閉塞症候群のリスクを鑑み、用量調整BUを用いた強度減弱前処置の有効性について検討した。

B. 研究方法

DBAと診断し、2015年4月から2022年3月までの6

年間で、原因遺伝子が同定され、血液学的根治を目的に造血細胞移植を行い、長期フォローアップが可能であった症例を対象とした。臨床情報は兵庫県立こども病院 田村彰広先生、小阪嘉之先生、原因遺伝子解析は弘前大学 伊藤悦朗先生、照井君典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 菅野仁先生の協力を得た。BUは単回試験投与を行い、得られた血中濃度をもとに、統計解析ソフトウェアを用いてcumulative AUCを算出した。輸血依存期間、移植前フェリチン値を参考に個々のBU投与量を決定した。

（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、解析を行った。必要に応じて、遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

2015年10月から2021年3月にRPS19もしくはは

RPS26遺伝子ヘテロ接合性変異を同定し、ステロイド治療に不応もしくは抵抗性となり、輸血依存となったDBA 6名（男性：3名、女性：3名）を対象とした。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳（範囲：1.8-23歳）であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不一致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月（範囲：4-78か月）、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL（範囲：271.7-2174.0 ng/mL）であった。BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr（範囲：60-75 mg/L×hr）であった。

5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群（SOS）を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。GradeIII以上の急性GVHDを発症した症例はなく、1名で移植後免疫性血球減少症と慢性期の難治性下痢症を発症し、現在加療中である。移植後観察期間の中央値は49.5か月（範囲：13-78か月）であり、全例生存しており、観察期間中に悪性腫瘍、肺合併症および中枢神経合併症を認めた症例はない。

D. 考察

DBAに対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。DBAは奇形徴候や鉄過剰症による臓器障害により治療関連毒性のリスクが高い。また、がん素因をもつDBAにおいては移植後悪性腫瘍の発症リスクを軽減するため、前処置強度の低減が望まれる。一方で、DBAは混合キメラや生着不全のリスクが高く、頻回の輸血も生着不全の一因となる。混合キメラは血液悪性疾患の発症リスクも残存するため回避すべきである。今回用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植による6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整ブスルファンは許容可能な前処置法と考えられた。移植前血清フェリチン値が高値かつ輸血依存期間が長い症例ではSOS合併と生着不全を認めたことから、個々の臨床状況に併せて選択する必要がある。また、長期的な安全性はまだ確認されておらず、慎重なフォローアップが重要である。

E. 結論

成人例も含め、輸血依存期間および移植前の血清フェリチン値を参考に前処置強度を調節した用量調整BUレジメンは非血縁者間骨髄移植において許容される前処置と考えられた。DBAはがん素因があるため、いずれの前処置を用いた場合も早期発がんの可能性があり、長期フォローアップが重要である。長期フォローアップ成績も含めた至適前処置の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 2) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Lenhartová N, Shiraiishi A, Tanaka T, Sakai Y, Ohga S. Progressive B cell depletion in human MALT1 deficiency. **Clin Exp Immunol.** 2021 Dec;206(3):237-247. doi: 10.1111/cei.13662.
- 3) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
- 4) Eriguchi M, Katsuya H, Kidoguchi K, Ureshino H, Masanori N, Nishihara M, Sonoda M, Ishimura M, Kimura S, Hara H. Immune dysregulation syndrome with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

mutation showing multiplex central nervous system lesions. **Clin Exp Neuroimmunol**. 2021. doi : 10.1111/cen3.12672.

- 5) Shimizu M, Shimbo A, Takagi M, Eguchi K, Ishimura M, Sugita J, Morio T, Kanegane H. Successful treatment of joint and fascial chronic graft-versus-host disease with baricitinib. **Rheumatology (Oxford)**. 2021 Dec 24;61(1): e1-e3. doi: 10.1093/rheumatology/keab599.
- 6) 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;118(3):368-372. doi: 10.1159/000515770.
- 7) 大賀正一, 虫本雄一, 石村匡崇. これからのゲノム医療 新生児・小児領域のゲノム医療. **日本内科学会雑誌** 2021;110(9):1898-1903.
- 8) 石村匡崇, 江口克秀, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **臨床血液** 2021;62(8):1327-1333.

2. 学会発表

- 1) Eguchi K, Ishimura M, Ohga S. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndromes in Japan. **2021 the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology Autumn Meeting** (2021年10月22日, Web開催) .
- 2) 石村匡崇. (教育講演) 遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)) .
- 3) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファン/フルダラビンをを用いた非血縁者間骨髄移植. **小児造血幹細胞移植セミナー九州2021** (2021年1月9日, 福岡 (Web開催)) .
- 4) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Shiraiishi A, Ohga S. The clinical expression and treatment of MALT1 deficiency due to a novel nonsense mutation. **The 83rd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology** (2021年9月23

日-25日, 仙台 (Web開催)) .

- 5) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 村松秀城, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症候群における造血細胞移植の課題-Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症. **第63回日本小児血液・がん学会学術集会** (2021年11月25日-27日, 大阪 (Web開催)) .

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 22 例中 7 例（32%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 249 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、141 例（56.6%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 遺伝子変異を見出した。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

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、5q-症候群の原因遺伝子 *RPS14* および私達が見出した新規骨髄不全症の原因遺伝子 *TP53* 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。変異が同定されない場合は、両親の検

体と一緒にエクソーム解析を行い、原因遺伝子の同定を進めた。

得られたデータをもとに、エビデンスに基づいた診断基準の改訂、重症度分類の策定および診断・治療ガイドラインの改訂を行う。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

本年度は、新規症例 22 例の遺伝子診断を行い、7 例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 4 例、*RPS26* 1 例、*RPL11* 1 例、*GATA1* 1 例）を同定した。これまでに 249 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、141 例（56.6%）となった。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

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。

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DBAの診療ガイドラインの改訂を行った。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DBAの診療ガイドラインの改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E. *BRAF^{V600E}-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. Haematologica.* 2022 Mar 17. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. [Online ahead of print]
- 2) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNPH1-MLLT10 fusion: The first case report. *Blood Adv.* 2022 Feb 9;bloodadvances. 2021006383. doi: 10.1182/bloodadvances. 2021006383. [Online ahead of print]
- 3) Takahashi Y, Kudo K, Ogawa K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Kobayashi A, Ito T, Yamamoto T, Asano K, Ohkuma H, Kurose A, Ito E, Terui K. Isolated Bone Recurrence of Medulloblastoma With MYCN Amplification and TP53 Loss: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Mar

1;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH. 0000000000002234.

- 4) Karasawa T, Kudo K, Tanita K, Takahashi Y, Kanegane H, Terui K. Epstein-Barr Virus-Negative Granulomatous Disease Due to SAP Deficiency. *J Clin Immunol.* 2021 Aug;41(6):1372-1375. doi: 10.1007/s10875-021-01032-4.
- 5) 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.* 2022 Jan 1;44(1):e250-e252. doi: 10.1097/MPH. 0000000000002119.
- 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 May;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
- 7) 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 Nov 1;43(8):e1173-e1176. doi: 10.1097/MPH. 0000000000002085.
- 8) 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 Sep;38(6):515-527. doi: 10.1080/08880018.2021. 1887984.
- 9) 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 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w.

- 10) 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 Jan;68(1):e28736. doi: 10.1002/pbc.28736.
- 11) 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 12) 伊藤悦朗, 土岐力, 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性骨髄不全症候群の新知見. **臨床血液** 2021;62(10):1455-1464.
- 13) 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性貧血. **小児内科** 2021;53(7):1065-1068.

2. 学会発表

- 1) Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, Hayashi Y. Cytokine Analysis in 154 Patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM-10 clinical study. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 2) Matsuo H, Yoshida K, Nannya Y, Ito Y, Saito S,

Koga Y, Moritake H, Terui K, Kawaguchi K, Okamoto Y, Nakayama H, Kanno M, Hino M, Akane Y, Inoue A, Shimada A, Goto H, Ueno H, Takita J, Yamato G, Shiba N, Hayashi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Ogawa S, Adachi S. Clonal evolution pattern and prognostic significance of clonal architecture in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)). (ポスター).

- 3) 小林明恵, 大高龍星, 土岐力, 金崎里香, 高橋佑果, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 工藤耕, 佐々木伸也, 村松秀城, 原純一, 菅野仁, 照井君典, 伊藤悦朗. Dyserythropoietic anemia with an intronic *GATA1* splicing mutation in patients suspected to have DBA. **第83回日本血液学会学術総会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)).

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

ALAS2遺伝子と複合体を形成する分子の同定

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：令和2年度には、新たな遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子同定の一環としてALAS2タンパク質と複合体を形成する分子を質量分析装置を用いて同定した。令和3年度には同定された分子の1つであるHSPA9タンパク質のALAS2発現における役割についてさらなる検討を行った。

A. 研究目的

本邦で最も多い遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は赤芽球型5-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS2）遺伝子である。ALAS2遺伝子と複合体を形成するタンパク質は、複合体形成を介してALAS2タンパク質の機能制御を行う可能性があり、従ってそのようなタンパク質の機能異常は遺伝性鉄芽球性貧血の原因となる可能性があると考えた。昨年度は質量分析装置を用いてALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定することを試み、複数のミトコンドリアタンパク質を同定した。そのようにして同定したタンパク質の1つであるHSPA9タンパク質は、以前より鉄芽球性貧血の原因遺伝子として報告されていた。そのメカニズムとしては、HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に必須であるため、HSPA9の欠失はアコニターゼのiron regulatory protein 1（IRP1）への転換を促し、その結果ALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element（IRE）へのIRP1の結合を介してALAS2遺伝子の発現を翻訳レベルで阻害するためとされていた。一方、令和2年度の我々の検討ではALAS2タンパク質とHSPA9タンパク質は直接複合体を形成する可能性が高いと予想されたため、令和3年度はALAS2タンパク質の機能発現におけるHSPA9の役割について検討を実施した。

B. 研究方法

Doxycycline（DOX）依存性にベクター由来のタンパク質の発現誘導ができる細胞株（FT293）を用いて、ALAS2タンパク質のC末端にFLAG-tagを付与した融合タンパク質（ALAS2F）をDOX誘導性に発現

する培養細胞株を樹立した。その細胞株にHSPA9の発現を抑制するsiRNAを導入し、あるいはHSPA9の特異的な活性阻害剤とされるMKT-077を用いて機能を抑制することにより、ALAS2Fの発現がどのように変化するかをanti-FLAG抗体を用いてWestern blot法により観察した。

（倫理面への配慮）

本研究に倫理面への配慮が必要な研究は含まれない。

C. 研究結果

siRNAを用いてFT293の内在性HSPA9の発現を抑制したところ、ALAS2Fタンパク質の発現も減少した。HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に関わるため、HSPA9の発現抑制により鉄-硫黄クラスターの合成が低下し、その結果アコニターゼはIRP1に変換される。IRP1はALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介してALAS2 mRNAの翻訳を抑制することが知られている。このため、IREを欠失したALAS2F発現ベクターを作成して同様にsiRNAによりHSPA9の発現を抑制してその影響を調べたところ、IREの有無にかかわらず、HSPA9の発現抑制に伴いALAS2Fタンパク質の発現量は低下した。さらに、HSPA9の特異的阻害薬として知られるMKT-077を作用させてHSPA9の機能を抑制したところ、siRNAを用いた場合と同様にALAS2Fタンパク質の発現は抑制され、その効果はIREを欠失させたcDNAを用いた場合にも認められた。

D. 考察

HSPA9はミトコンドリアに局在するHsp70タンパ

ク質で、タンパク質のミトコンドリア移行やミトコンドリア内でのシャペロンとしての役割など、様々な機能を有することが知られている。以前よりHSPA9の遺伝的な変異が遺伝性鉄芽球性貧血の原因となりうることが報告されていたが、それはALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介して翻訳が抑制されるためであると報告されていた。しかしながら今回の我々の検討では、翻訳抑制作用に加えて、HSPA9はALAS2タンパク質と複合体を形成し、シャペロンタンパク質としてALAS2タンパク質の安定化に寄与している可能性が高いと思われた。ALAS2タンパク質のアイソザイムであるALAS1タンパク質は過剰なヘムの存在下では容易に分解されて細胞内のヘム濃度を一定に保つ役割を果たしているが、ALAS2タンパク質はヘモグロビン合成のためにヘム濃度が高い赤芽球の中でも安定して機能することが知られている。ヘム存在下におけるALAS2タンパク質の安定性はHSPA9との複合体の形成によるものであることを示唆するものと考えている。

E. 結論

HSPA9遺伝子の変異は鉄-硫黄クラスターの形成阻害を介してALAS2mRNAの翻訳を抑制することが鉄芽球性貧血発症の原因とされていたが、HSPA9の役割はそれにとどまらず、ALAS2タンパク質のシャペロンとしてALAS2タンパク質の機能発現において重要な役割を果たしている可能性が高いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nomura K, Kitagawa Y, Aihara M, Ohki Y, Furuyama K, Hirokawa T. Heme-dependent recognition of 5-aminolevulinate synthase by the human mitochondrial molecular chaperone ClpX. **FEBS Lett.** 2021 Dec;595(24):3019-3029. doi: 10.1002/1873-3468.14214.

2. 学会発表

- 1) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道. CLPX はタンパク質相互作用の調節を介して肝細胞におけるミトコンドリア β 酸化を制御する. **第 94 回日本生化学会大会** (2021 年 11 月 3 日-5 日, 横浜 (Web 開催)).

- 2) 金子桐子, 久保田美子, 鈴木亘, 古山和道. SLC25A38 遺伝子変異細胞の樹立. **第 94 回日本生化学会大会** (2021 年 11 月 3 日-5 日, 横浜 (Web 開催)).
- 3) 久保田美子, 鈴木亘, 金子桐子, 古山和道. 非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素のヘム依存的分解反応に関わる因子の同定. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021 年 12 月 1 日-3 日, 横浜 (ハイブリッド開催)).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

CDAのデータ管理，診断基準の確立

研究分担者 多賀 崇（滋賀医科大学小児科 准教授）

研究要旨： Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患群である。従来 CDA に関する知見は主に西欧から得られているのみで、本邦での実態は明らかにされていなかった。本研究班において我が国における CDA の実態を把握し、そのデータ管理、診断基準の確立、さらには有効な治療法の開発の基盤となる研究を行う。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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・がん学会の疾患登録事業として、学会倫理審査委員会で承認されている。また、調査に関する倫理審査は、共同研究者である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

厚労省の難病情報センターホームページに掲載されている指定難病に関する情報の点検・更新を行

った。また、Congenital Dyserythropoietic Anemia診療の参照ガイドの小改訂を行った。

その他、CDAが疑われる症例の相談に対し、遺伝子検査を推奨するなどの対応を行った。

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、相談症例が増えてきたことは喜ばしいことである。一方、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迅速に行うシステムの確立が重要である。

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、迅速な網羅的遺伝子解析への流れを確立する必要がある。

また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

白血病に進展した重症先天性好中球減少症における造血幹細胞移植

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：重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は5疾患に分類され、*ELANE* 変異による SCN1 が最も多く、本邦では75～80%を占めている。SCNは重症慢性好中球減少、骨髄像での成熟障害、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、好中球出現と易感染性に対する有効性から、QOL向上が認められている。しかし、一部の症例ではG-CSFに対する反応不良や高用量のG-CSFを必要とし、G-CSFの長期投与ならびに高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発症リスクであり、20%以上の症例でMDS/AMLへの進展が報告されている。SCNからG-CSF反応性不良例でAML進展に対しては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、確立されたものはない。今回、SCNからAML進展例に対して、同種骨髄移植を施行し、移植後3年、再発なく良好に経過している症例を報告する。AML移行症例に対して、寛解導入療法なく骨髄非破壊的前処置による移植の有効性から、今後の移植治療の参考となる症例と思われる。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は責任遺伝子から5疾患（SCN1～SCN5）に分類されている。SCNは重症慢性好中球減少、骨髄像での成熟障害、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、好中球出現と易感染性に対する有効性から、QOL向上が認められている。しかし、一部の症例ではG-CSFに対する反応不良や高用量のG-CSFを必要とする。G-CSFの長期投与ならびに高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発症リスクであり、20%以上の症例でMDS/AMLへの進展が報告されている。AML進展に対しては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、確立された移植法はなく、予後は極めて不良である。今回、SCNからAML進展例に対して、同種骨髄移植を施行し、移植後3年弱、再発なく良好に経過している症例を報告する。

B. 研究方法

臨床所見（好中球絶対数が $50/\mu\text{l}$ 以下の慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球と骨髄球間での成熟障害ならびに乳児期からの難治性皮膚感染症の反復）と*ELANE*遺伝子変異（c.1A>G (M1V)）からSCN1と診断した症例。経過中に急性骨髄性白血病

（AML）に進展し、同種骨髄移植を施行した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

症例：○歳女児。生後まもなくから、膿痂疹を契機に慢性好中球減少を指摘される。膿痂疹は反復、難治性であった。乳児期後半にG-CSFの投与を開始するも、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量するが、好中球の出現なく、以後中止とした。1歳時に広島大学病院を紹介され、骨髄検査と*ELANE* 遺伝子変異（c.1A>G (M1V)）から、SCN1と診断した。以後、皮膚感染ならびに呼吸器感染を反復し、抗菌剤投与で経過観察中であった。数年経過後、入院3か月前に末梢血に芽球出現、その後増加を認めSCNの白血病転化を診断され、当院に紹介入院となった。入院時白血球 $1620/\text{ml}$ 、好中球0、芽球15%、Hb $6.3\text{g}/\text{dl}$ 、血小板 $15\text{万}/\text{ml}$ 、骨髄では芽球を50%認めた。芽球はMPO染色陽性、CD13, 33, 11b, 117陽性、染色体検査では92XXXX, +8, inv(9)(p12q13)x2/46XX, inv(9)を認め、FISHにて8判染色体5倍体を60%認めた。芽球の遺伝子検査ではCSF3R(c.2245C>T)とRUNX1(c.614-2A>G)変異を

同定したことから、SCN から AML への進展と診断した。骨髄バンク、臍帯血バンクともに適合ドナーなく、父親をドナーとするハプロ移植を検討した。その後、重症皮膚感染は抗菌薬の使用により改善、骨髄中芽球も抗がん剤による化学療法の施行なく自然寛解状態となったため、一時退院とした。退院 3 か月後、再び芽球増加と呼吸困難を認め、当院緊急入院となった。入院時著明な扁桃肥大と頸部リンパ節腫大を認め、緊急生検と気管切開を施行し、呼吸管理を開始した。リンパ節生検は正常リンパ球の反応性増加であり、白血病細胞は認められなかった。骨髄は芽球を 92%認め、芽球は前回は認めたものとほぼ同様な形質を示した。抗菌薬ならびにステロイドホルモン使用で治療開始し、全身状態は徐々に改善したが、骨髄の芽球は 80%以上を存在した。骨髄バンクのドナー検索で、HLA 抗原 7/8 一致のドナーが 1 名認められたため同種骨髄移植を決断した。前処置は当科で SCN の移植に用いている免疫抑制を強化した骨髄非破棄的前処置 (Flu, Mel, ATG, TBI) を選択し、VP-16 を追加した。移植後 16 日に好中球出現を認め、移植後の血球回復は順調であった。移植後 30 日の骨髄でドナー細胞を 90%の混合キメラ状態であった。その後、ドナー細胞の比率が減少し、拒絶の方向に傾いたためドナーリンパ球輸注 (DLI) の申請を行い、DLI を施行した。この時のドナー細胞比率は 5%程度であった。その後数回の DLI を追加したところ、皮膚に急性 GVHD が認められたが、免疫抑制剤は最小限にとどめて経過観察、骨髄中のドナー細胞の比率の増加を認めた。以後、骨髄中のドナー細胞比率は 95%以上に回復し、芽球の出現なく、移植後 5 か月で退院となった。現在移植後 3 年を経過しているが、AML の再発なく、易感染性もなく、正常血液像に回復している。通常の日常生活、学校生活を過ごしている。

D. 考察

SCNにおいて白血病化した症例の予後は極めて不良である。化学療法だけの生存例はなく、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、治療成功例は少ないのが現状である。本症は、骨髄バンクからの同種移植後3年を経過したが、再発、易感染性とも認められず、正常血液像で全く健康な状況で日常生活を送っている。

SCN からの白血病進展例における造血幹細胞移

植では、白血病の寛解導入療法を行うことは推奨されていない。過去の報告からも寛解導入療法を行うことでの感染症リスクの増加からの死亡例が多く、標準的白血病治療を行わずに早期の移植を行うことで、生存例が散見されている。本症例も、骨髄非破壊的前処置に VP-16 を加えることで、白血病細胞腫瘍量の減少を期待した前処置とした。全身状態の悪化を招くことなく、移植経過は良好であり、生着を認めた。しかしながら、完全キメラを誘導することは難しく、数回の DLI を余儀なくされた。幸い完全キメラを達成することが出来たが、骨髄非破壊的前処置の問題点は明らかであった。前処置の強度を上げることは全身状態への影響が危惧されることから、前処置の選択は今後の大きな課題と思われる。何れにせよ標準的な白血病治療後の移植成績は不良であることから、最小限の白血病治療と造血幹細胞移植が有効であろう。今後、白血病進展した骨髄不全症候群の造血幹細胞移植の方法については、症例集積が必要と思われる。

E. 結論

SCN1からAMLに進展した症例に対して、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を施行し、3年以上、再発なく経過している症例を経験した。今後の白血病化症例に対する治療法を考える上で、貴重な症例である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- γ . *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018.
- 2) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Sci Rep.* 2021 Oct 4;11(1):19661. doi: 10.1038/s41598-021-98673-7.

- 3) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol.** 2022 Feb;196(4):1031-1039. doi: 10.1111/bjh.17921.
- 4) Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L, Kobayashi M. Osteoblastic adherence regulates hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation: a conceptual *in vitro* and *in vivo* study. **Stem Cell Investig.** 2021 Oct 11;8:21. doi: 10.21037/sci-2021-019.
- 5) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. **J Clin Immunol.** 2021 Jul;41(5):975-986. doi: 10.1007/s10875-021-00988-7.

2. 学会発表

- 1) 溝口洋子, 谷千尋, 西村志帆, 松原啓子, 富岡啓太, 下村麻衣子, 中島祐子, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. The efficacy of continuous US evaluation for joint health in pediatric patients with hemophilia. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.
- 2) 郷田聡, 唐川修平, 早川誠一, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. Tregs abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.
- 3) 松村梨紗, 望月慎史, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 梶俊策, 清水順也, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. Successful bone marrow transplantation in a case with C1q deficiency associated with refractory SLE. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.

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。

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（上村悠ほか、臨床血液2020、Shibata S, et al. Int J Hemaol. 2022）。最近の研究によるとSDS患者の細胞では、ヘテロ接合性に*EIF6*、*TP53*変異を持つクローンが存在することが示されている。*EIF6*変異は、リボソーム異常を代償し、クローン造血を促進する

が、白血化にはつながらない。*TP53*変異は、リボソーム異常を代償しないまま、癌抑制遺伝子としてのチェックポイント作用を抑制し、白血化につながりうる。Single cell解析で、*EIF6*変異と*TP53*変異は共存せず、AML細胞では、*TP53*の両アレルに異常があることが報告された（Kennedy AL, et al. Nat Commun. 2021）。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
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

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 13 症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91 症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8 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*)、*NOPI10*、*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 *CTCI*、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 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8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 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8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*変異に関して昨年に引き続き症例数を増やして解析をしたが、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。

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

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

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
藤原亨, 張替 秀郎	鉄欠乏性貧血, 腎性貧血, 骨髄異形成症候群に対する新たな治療薬		内科	南江堂	東京	2021	1197-1200

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
Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K.	Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNPH1-MLLT10 fusion: The first case report.	Blood Adv.			2022 [Online ahead of print]
Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E.	<i>BRAF</i> ^{V600E} -positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis.	Haematologica.			2022 [Online ahead of print]
Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H, Yamada-Fujiwara M, Harigae H.	Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders.	Int J Hematol.			2022 [Online ahead of print]
©Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanezaki R, Takahashi Y, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E.	Dyserythropoietic anaemia with an intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia.	eJHaem	3(1)	163-167	2022

Matsumori H, Watanabe K, Tachiwana H, Fujita T, Ito Y, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Osakada H, Haraguchi T, Awazu A, Ochiai H, Sakata Y, Ochiai K, Toki T, Ito E, Goldberg IG, Tokunaga K, Nakao M, Saitoh N.	Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly.	Life Sci Alliance.	5(7)	e202101045	2022
Takahashi Y, Kudo K, Ogawa K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Kobayashi A, Ito T, Yamamoto T, Asano K, Ohkuma H, Kurose A, Ito E, Terui K.	Isolated Bone Recurrence of Medulloblastoma With MYCN Amplification and TP53 Loss: A Case Report.	J Pediatr Hematol Oncol.	44(2)	e593-e596	2022
Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H.	Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents.	J Nippon Med Sch.	89(2)	203-211	2022
Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K.	A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia.	Int J Hematol.	115(2)	263-268	2022
○Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S.	Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization.	Br J Haematol.	196(4)	1031-1039	2022
Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison C, Heyman M, Hunger S, Kiss C, Liu HC, Locatelli F, Loh M, Manabe A, Mann G, Pieters R, Pui CH, Rives S, Schmiegelow K, Silverman L, Stary J, Vora A, Brown P.	Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium.	Blood	139(12)	1785-1793	2022

Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, Myers SA, Verboon JM, Ulirsch JC, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive ME, Vockley CM, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr SA, Aryee MJ, Kundaje A, Orkin SH, Regev A, McCavit TL, Kanno H, Sankaran VG.	Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1.	Blood	139(16)	2534-2546	2022
Shimajima-Yamamoto K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H.	Clinical and genetic diagnosis for thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis.	Hum Genome Var.	9(1)	1	2022
Utsugisawa T, Kanno H.	Hemoglobinopathies.	Jpn J Transf Cell Ther.	68(1)	3-11	2022
槍澤大樹, 菅野仁.	産科・新生児科で遭遇する先天性溶血性貧血～脱水型遺伝性有口赤血球症と乳児有棘赤血球症～.	日本産婦人科・新生児血液学会誌	21(2)	65-71	2022
牟安峰, 高田穰.	Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素ADH5/ALDH2欠損による新規遺伝性再生不良性貧血.	生化学	94(1)	122-127	2022
Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S.	Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- γ .	J Allergy Clin Immunol.	149(1)	252-261	2022
Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H.	Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis.	Hum Genome Var.	9(1)	1	2022
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.	44(1)	e250-e252	2022
Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T.	Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan.	Pediatr Transplant.	26(1)	e14125	2022

Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S.	Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan.	Int J Hematol.	115(1)	123-128	2022
槍澤大樹, 菅野仁.	溶血性貧血の分子病態研究の進歩.	血液内科	84(1)	12-17	2022
上村悠, 平 経晃, 松縄学, 上月景弘, 齊木祐輔, 瀧本円, 佐野文明, 渡邊健一郎, 井上靖之, 新井文子.	急性骨髄性白血病を発症した成人期発症 Shwachman-Diamond症候群に対するHLA半合致移植.	血液内科	63(2)	94-98	2022
○Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimojima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia.	Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia.	Tohoku J Exp Med.	255(1)	49-55	2021
○伊藤悦朗, 土岐力, 神尾卓哉, 照井君典.	遺伝性骨髄不全症候群の新知見.	臨床血液	62(10)	1455-1464	2021
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	35(9)	2508-2516	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
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.	43(8)	e1173-e1176	2021

○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.	38(6)	515-527	2021
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.	63(11)	1319-1326	2021
◎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
◎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
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	106(7)	2026-2029	2021
Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K.	Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab.	Lancet Infect Dis.	21(5)	741	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.	100(10)	2665-2668	2021
○Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M.	RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair.	Cell Rep.	37(4)	109879	2021
Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study.	J Clin Immunol.	41(8)	1865-1877	2021
Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H.	Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia.	Kurume Med J.	66(3)	161-168	2021
Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y.	Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults.	Leuk Lymphoma.	62(11)	2737-2746	2021
Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y.	Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program.	Transplant Cell Ther.	27(8)	664.e1-664.e6	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 RUNX1 mutation in Pearson syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	68(2)	e28799	2021

Ichikawa D, Yamashita K, Okuno Y, Muramatsu H, Murakami N, Suzuki K, Kojima D, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Kasai K, Mizuno S, Shimoyama Y, Nakaguro M, Okita H, Kojima S, Nakazawa A, Takahashi Y.	Integrated diagnosis based on transcriptome analysis in suspected pediatric sarcomas.	NPJ Genom Med.	6(1)	49	2021
Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI.	Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability.	Am J Med Genet A.	185(5)	1468-1480	2021
Yoshida T, Muramatsu H, Wakamatsu M, Taniguchi R, Ichikawa D, Nakaguro M, Natsume A, Takahashi Y.	Microsatellite instability-high is rare events in refractory pediatric solid tumors.	Pediatr Hematol Oncol.	29	1-7	2021 [Online ahead of print]
Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaiya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y.	Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes.	Haematologica	106(9)	2511-2515	2021
Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, Hamada M, Nishikawa E, Suzuki K, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y.	Relationship between plasma rabbit anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia.	Eur J Haematol.	107(2)	255-264	2021
Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Ishimaru S, Hasegawa D, Noguchi M, Hama A, Sato M, Koike T, Iwasaki F, Yagasaki H, Takahashi Y, Kosaka Y, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Hasegawa D, Yoshida N.	Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormality classification for the outcome prediction of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome.	Bone Marrow Transplant.	56(1)	3016-3023	2021

Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y.	Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor.	J Allergy Clin Immunol.	48(2)	639-644	2021
Kobayashi H, Konno M, Utsugisawa T, Tanabe K, Kanno H.	Preoperative autologous blood donation for kidney transplant and end-stage renal disease patients: A single-center study.	Transfus Apher Sci.	60(4)	103-149	2021
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	62(5)	472-479	2021
○中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁.	我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察.	日本輸血細胞治療学会雑誌	67(6)	541-548	2021
○Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y.	Infantile pyknocytosis with marked hemolytic anemia.	Pediatrics and Neonatology.	62(5)	563-564	2021
○上田優果, 松波邦洋, 桑原秀次, 小倉浩美, 菅野仁, 柳貴英, 今村淳.	ビリルビン脳症に至った UGT1A1 遺伝子多型を有する乳児濃縮赤血球症.	日本小児科学会雑誌	125(12)	1702-1707	2021
Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, Sasanuma H, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, Xu D.	Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress.	Nat Struct Mol Biol.	28(6)	487-500	2021
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	62(6)	547-553	2021
牟安峰, 高田穰.	iPS細胞を用いたファンconi貧血研究の新展開 (解説) .	血液内科	83(6)	824-829	2021
Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Lenhartová N, Shiraishi A, Tanaka T, Sakai Y, Ohga S.	Progressive B cell depletion in human MALT1 deficiency.	Clin Exp Immunol.	206(3)	237-247	2021
Shimizu M, Shimbo A, Takagi M, Eguchi K, Ishimura M, Sugita J, Morio T, Kanegane H.	Successful treatment of joint and fascial chronic graft-versus-host disease with baricitinib.	Rheumatology (Oxford)	61(1)	e1-e3	2021
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	118(3)	368-372	2021

大賀正一, 虫本雄一, 石村匡崇.	これからのゲノム医療 新生児・小児領域のゲノム医療.	日本内科学会雑誌	1109	1898-1903	2021
石村匡崇, 江口克秀, 園田素史, 白石暁, 大賀正一.	遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略.	臨床血液	62(8)	1327-1333	2021
Karasawa T, Kudo K, Tanita K, Takahashi Y, Kanegane H, Terui K.	Epstein-Barr Virus-Negative Granulomatous Disease Due to SAP Deficiency.	J Clin Immunol.	41(6)	1372-1375	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
神尾卓哉, 照井君典.	遺伝性貧血.	臨床血液	53(7)	1065-1068	2021
Nomura K, Kitagawa Y, Aihara M, Ohki Y, Furuyama K, Hirokawa T.	Heme-dependent recognition of 5-aminolevulinate synthase by the human mitochondrial molecular chaperone ClpX.	FEBS Lett.	595(24)	3019-3029	2021
Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S.	NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations.	Sci Rep.	11(1)	19661	2021
Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L, Kobayashi M.	Osteoblastic adherence regulates hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation: a conceptual <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> study.	Stem Cell Investig.	8	21	2021
Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S.	Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings.	J Clin Immunol.	41(5)	975-986	2021
渡邊健一郎.	先天性臍病変 Shwachman-Diamond症候群.	日本臨床	別冊 (臍臓 症候群)	65-68	2021

令和4年4月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

2022年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田 清志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費補助金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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶金 清博

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木村 宏

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 名古屋大学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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和 3 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" 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"/>
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)

本学倫理委員会にて審査中です。

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 生命科学研究科長

氏 名 福澤 秀哉

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学医学部倫理委員会 (受付番号 HG2021-008)	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月8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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部医学科・准教授
(氏名・フリガナ) 多賀 崇・タガ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	広島大学、京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月7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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 1 月 1 1 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

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・大学院教授
(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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。