

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・

診断ガイドラインの確立に関する研究

令和元年度～3年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和4（2022）年 3月

目 次

I. 総合研究報告

- 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 . . . . . 40  
 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 . . . . . 47  
 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 . . . . . 50  
 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 . . . . . 56  
 真本 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 . . . . . 59  
 高橋 義行 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授)
6. 先天性溶血性貧血の診療ガイドラインの作成・疫学調査 . . . . . 63  
 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)  
 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)
7. ファンconi貧血の遺伝子解析 . . . . . 71  
 高田 穰 (京都大学大学院生命科学研究科 教授)

8.	小児造血不全症における遺伝性素因に基づく治療選択の検討	76
	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	81
	照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授)	
10.	遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の確認法の確立と新たな原因遺伝子の探索	86
	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	90
	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	92
	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	97
	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 (DC) の遺伝子診断	99
	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	103

## 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）、ファンコニ貧血（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。日本小児血液・がん学会の疾患登録事業とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行い、精度の高い疾患データベースの構築を推進した。

DBAは、53例が新規登録され、20例（38%）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、138例（56%）に原因となるRP遺伝子変異および3例（1.2%）に*GATA1*遺伝子変異を見出した。2000年～2018年の間に遺伝子診断を行ったDBA患者（165名）の追跡調査を行った。その結果、27例が造血幹細胞移植を受けていたことが明らかになった。3年全生存率は95.2%、3年無治療生存率は88.4%と極めて治療成績が良好であり、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置の間で治療成績に有意差が認められなかった。また、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。SAは、本研究期間内に3例の新規症例が登録され、遺伝子診断を行った。SAのモデル細胞を樹立し、*ALAS2*遺伝子の変異が環状鉄芽球の形成に直接寄与することを明らかにした。質量分析装置を用いた解析により、*ALAS2*タンパク質のミトコンドリア内における分解と安定化に関与する可能性があるタンパク質としてHSPA9タンパク質を同定した。FAは、新規症例の遺伝子解析を進め、日本人FA患者117人における113例の責任遺伝子、213の変異アリルを同定し、臨床病態と比較してガイドラインに反映した。さらに、国際共同研究でインドのFA患者におけるFANCL遺伝子変異多発について論文発表した。また、163例の造血細胞移植成績を解析し、MDS/白血病移行例や15例の固形がん発症例が予後不良であることを報告した。FAの固形がん予防のため、移植前処置の放射線照射としてVMAT併用TAIを導入し、口腔・食道被曝量を0.6 Gyまで減量して生着を得ることに成功した。FAの遺伝子診断の依頼を受けた症例からFAの亜型である新規の骨髄不全症*ADH5/ALDH2*欠損症を同定し、論文発表した。CDAは、毎年、新知見を取りこみ、CDAの診療ガイドラインを追補修正した。SDSでは、新規関連遺伝子（*DNAJC21*、*EFL1*、*SRP54*）が報告された。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た。DCは、q-PCR法によるテロメア長測定法の開発を進め、PCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを検量線に用いることにより、これまでの方法と比較してより正確にテロメア長の測定が可能となった。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、DC 21例を遺伝子診断した。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DC症例では認められなかった。SCN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。CHAは、赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能であった。CHAは、小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病ではなく、医療費の負担が甚大であるため、各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病の指定を受けることが必要と考えられた。難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、DBAのWeb登録を開始した。本研究班で得られたデータをもとに、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂を行った。

## 【研究分担者氏名】

張替秀郎：東北大学大学院医学系研究科教授  
矢部普正：東海大学医学部教授  
真部 淳：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  
檜澤大樹：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)、重症先天性好中球減少症 (SCN) 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う。令和2年度は「先天性造血不全レジストリ」が完成させる。令和3年度は、「先天性造血不全レジストリ」への患者 Web 登録を開始する。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。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」の構築を進める。データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。なお、各疾患拠点間でのガイドラインの書式、トランジションなどの情報の共有が図られるように研究を推進する。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。

令和元年度～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を守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

### C. 研究結果

#### 1) 疫学調査

##### a. DBA

2000年～2018年までに遺伝子診断を行った186名のDBA患者の主治医にアンケート調査を行い、165名(88.7%)について回答が得られた。同種造血幹細胞移植(HSCT)を受けた時の平均年齢は3.6歳で、HSCT後の平均経過観察期間は40か月であった。幹細胞ソースは、骨髄血が25例(HLA一致同胞  $n=5$ 、HLA不一致血縁者  $n=2$ 、HLA一致非血縁者  $n=12$ 、HLA不一致非血縁者  $n=6$ )、臍帯血(HLA不一致非血縁者)が2例であった。前処置は、骨髄破壊的(MAC)が12例で、強度減弱(RIC)が15例であった。RICの内、ブスルファンを含むものは2例のみであった。移植を受けた27例全例で生着が得られ、25例は治療が不要となった。MACで移植を受けた3症例で、肝中心静脈閉塞症を合併した。3年全生存率(OS)は95.2%、3年無治療生存率(FFS)は88.4%と極めて治療成績は良好であった。さらに、MACとRICの間で治療成績に有意差を認めなかった。また、7例で悪性腫瘍(骨髄異形成症候群(3)、乳癌(2)、大腸癌(1)、原発不明癌(1))の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。

難病プラットフォーム(AMED 松田班)を用いた遺伝子診断の結果も含む精度の高い「先天性骨髄不全症レジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成した。京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼し承認を得た後、46施設の施設長から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。本レジストリは将来的

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

#### b. FA

日本造血細胞移植データセンターに登録された我が国の成人を含むFA貧血患者163例における進行期別（再不貧118例、MDS30例、白血病15例）の成績では、多変量解析で移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II -IVの急性GVHDが予後不良因子であることが示された。15例に二次がんの合併を認め、うち12例は頭頸部がん、食道がんで、3例は舌がん（2例）あるいは食道がんで死亡したが、9例は移植後6～19年を経て生存中である。残る3例はドナー細胞で発症したAML、非ホジキンリンパ腫、肝炎後の肝がんがそれぞれ1例で、いずれも二次がんにより死亡した。

### 2) 遺伝子診断

#### a. DBA

令和元年度～3年度の本研究期間内に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53例中20例（38%）に既報の遺伝子変異（*RPS19* 11例、*RPS26* 4例、*RPS17* 1例、*RPL5* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 2例）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、138例（55%）に原因となるRP遺伝子変異および3例（1.2%）に*GATA1*遺伝子変異を見出した。

#### b. FA

① 2019年度に4症例、2020年度に5症例、2021年度に2例のFA症例を検索し、*FANCA*、ないし*FANCG*の遺伝子変異を同定した。さらにFAの表現型に大きな影響を与えることが我々の過去データから判明している*ALDH2*について、遺伝子型を検索した。  
② インド人のFA症例の遺伝子変異検索を行い、その結果をまとめて*Human Mutation*誌に発表した。他のエスニック集団では稀である*FANCL*変異c.1092G>Aがインド・パキスタン由来のFA患者では

高頻度に認められ、このエスニック集団特異的なファウンダー変異と考えられた。

③ 放射線生物研究センター名誉教授の佐々木正夫博士がかつて発見された姉妹染色分体交換（SCE）頻度の高い小児再生不良性貧血患者サンプルから、アルデヒド分解酵素である*ADH5*と*ALDH2*の変異を同定した。前者はbiallelic、後者はheterozygousであった。患者細胞からiPS細胞を作成するなどの検討結果、これらの遺伝子異常がSCEの頻度を高め、骨髄への分化中に高頻度のDNA損傷をもたらし、ひいては造血不全と発症されることが判明した。造血分化中のエピゲノムプログラミングが脱メチル化反応によってホルムアルデヒド産生を引き起こしていることが想定され、FAの病態へも重要な示唆を与える発見となった。これらの結果をまとめ、メカニズムを検討した内容を含めて論文報告した。

#### c. SA

SAは、本研究期間内に3例の新規症例が登録され、解析を進めている。

SAの原因遺伝子としては*ALAS2*、*SLC25A38*、*ABCB7*などの複数の遺伝子とその変異が報告されている。しかしながら、それらの遺伝子の変異が実際に環状鉄芽球を形成する原因となりうるか否かを明らかにする方法は報告されていなかった。1年目には、まず本邦で原因遺伝子として報告されることが最も多い*ALAS2*遺伝子に着目し、赤芽球系培養細胞の*ALAS2*遺伝子の第一イントロンに存在する赤芽球特異的エンハンサーに変異を導入することにより*ALAS2*遺伝子の発現を抑制し、環状鉄芽球が観察されるか観察した。*ALAS2*遺伝子はX染色体上に存在するため、*ALAS2*遺伝子の変異による鉄芽球性貧血は伴性劣性遺伝の遺伝形式をとるX染色体連鎖鉄芽球性貧血（XLSA）として知られている。K562細胞は慢性骨髄性白血病を発症した女性由来の培養細胞で、特定の試薬を培養液に添加することによりヘモグロビン合成が刺激されることが知られている。まず、CRISPR/Cas9システムを用いてX染色体の両方のアレルの第一イントロンのエンハンサー部位に変異が導入されたクローン [KA2low細胞]を選択し、さらなる解析を行った。その結果、KA2low細胞は野生型K562細胞に比べて*ALAS2* mRNA の発現量が低く、ヘモグロビン合成能も低下していた。また、その差は分化誘導後にも認めら

れたが、K562細胞は分化誘導後も脱核は観察されず、また野生型、変異型、分化誘導前後のいずれの細胞においても環状鉄芽球は観察されなかった。

次に非腫瘍性の赤芽球系培養細胞株で、臍帯血幹細胞に由来するHUDEP2細胞を用いて同様の検討を行った。HUDEP2細胞も女性由来の細胞であるためX染色体の両方のアレルに変異が挿入されなければ表現型が観察されない可能性が高い。CRISPER/Cas9システムを用いてALAS2遺伝子の第一イントロンのエンハンサー部位に変異を導入し、両方のアレルに変異が導入されているクローン[HA2low細胞]を選択した。HA2low細胞では野生型細胞に比べてALAS2 mRNAの発現量が低下し、ヘモグロビン合成能も低下していることを確認した。HA2low細胞を分化誘導すると野生型細胞と同様に一部の細胞は脱核するまで分化が進み、さらに分化誘導後のHA2low細胞では環状鉄芽球が多数観察された。これらの結果から、エンハンサー領域の変異によるALAS2遺伝子の発現低下が遺伝性鉄芽球性貧血の直接の発症原因となることは明らかであると思われた。さらにALAS2遺伝子以外にも、原因遺伝子として報告のある他の遺伝子について、HUDEP2細胞の両方のアレルにフレームシフト変異を導入したところ、やはり分化誘導に伴い環状鉄芽球が観察されることを確認した。(令和4年3月末の時点で未報告)

1年目の結果からALAS2タンパク質の機能低下が遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが明らかとなったので、2、3年目にはALAS2タンパク質と複合体を形成しALAS2タンパク質の機能を調節するタンパク質を同定することを試みた。その結果、複数のタンパク質がALAS2タンパク質と複合体を形成することが明らかとなった。そのうち、ALAS2タンパク質と同じくミトコンドリアのマトリクスに局在するタンパク質として興味深かったのは、CLPXタンパク質で、既に我々がALAS1タンパク質(ALAS2のアイソザイム)のヘム依存性分解を制御する分子として報告したプロテアーゼClpXPの基質認識に関与する分子である。また、それ以外の興味深い分子として、HSPA9 (Grp75) が同定された。HSPA9はミトコンドリアマトリクスに局在するシャペロンタンパク質で、HSP70に分類される。HSPA9タンパク質の機能低下は間接的にALAS2 mRNAの翻訳を抑制することにより遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが知られていたが、タン

パク質同士が直接相互作用することは報告されていなかった。そこでHSPA9タンパク質がALAS2タンパク質の機能の発現にどのように関与するかを検討した。

ALAS2Fを発現するFT293細胞にHSPA9の発現を抑制するsiRNAを導入し、あるいはHSPA9の特異的な阻害剤として知られるMKT-077を培養液中に添加することによりその機能を抑制し、ALAS2Fタンパク質の発現がどのように変化するか観察した。

また、HSPA9タンパク質の機能欠失は鉄-硫黄クラスターの合成低下を介してアコニターゼをIron Regulatory Protein 1 (IRP1)に変換して、ALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIron Responsive Element (IRE)に結合させることによりALAS2 mRNAの翻訳を抑制することが知られているので、IREを欠失したALAS2 cDNA (ALAS2ΔIRE)を作成して発現させ、翻訳レベルでの制御を受けない条件でのsiRNAや阻害剤の効果も検討した。その結果、siRNAでHSPA9の発現を低下させた場合も、あるいはMKT-077でHSPA9の機能を抑制した場合のいずれにおいてもALAS2Fタンパク質の発現量は低下した。また、ALAS2ΔIREからALAS2Fタンパク質を発現させた場合にも同様の効果が認められた。これらのことから、HSPA9の機能は鉄-硫黄クラスターの合成を介してALAS2 mRNAの翻訳を調節するのみならず、タンパク質レベルでALAS2タンパク質と結合することによりシャペロンタンパク質としてALAS2タンパク質の安定性に寄与するものと考えられた。

#### d. CDA

臨床的にCDAと診断された12例についてエクソーム解析の結果と照合させて検討を行った。臨床的にCDAタイプ1と診断された3例では全例でCDNA1遺伝子に変異が検出された。うち2例ではホモ変異がみられ、1例はコンパウンドヘテロ変異であった。臨床的にCDAタイプ2と診断された6例ではこのタイプに特徴的とされるSEC23Bの変異はみられなかった。その代わりに1例においてグルコース-6-リン酸脱水酵素 (G6PD) 欠損症の責任遺伝子であるG6PDの変異がみられ、他の1例において遺伝性球状赤血球症 (HS) の責任遺伝子SPTAI (spectrina鎖) の変異がみられた。ともに先天性の溶血性貧血である。臨床的にCDAタイプ3と診断された1例では、このタイプに特徴的とされるKIG23



の変異はみられず、またその他の変異もみられなかった。

#### e. DC

① 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、DC 21例 (TINF2 11例、TERT 4例、TERC 1例、DC1 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。

② qPCRを用いたテロメアPCR法の検量線の策定  
他の研究で用いられたテロメアオリゴDNAはPCR効率が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAは必要以上にPCR効率が良いため、これらを検量線サンプルとして用いると誤差が大きくなることが明らかとなった。そこで、細胞株 (1301細胞、HEL、Saos2、U937、HNT-34) から抽出をしたgDNAのテロメア塩基配列と36B4 遺伝子塩基配列を用いて検量線作成を検討した。PCR効率などの検討からHNT-34細胞やU937細胞が検量線を作成するための細胞株として適切であることが明らかになった。

次に、細胞株の染色体数がテロメアPCR効率に影響を与える可能性を検討するために染色体1倍体の細胞株HAP1、末梢血単核球、NHT-34 (染色体数不明)、U937 (染色体数不明) のPCR効率を比較した。PCR効率比 (Telomre/36B4) はHAP1 (80.88%) < U937 (83.69%) < PBMC (87.74%) < HNT-34 (93.19%) であった。HNT-34で検量線を作成して、1倍体で36B4遺伝子数が確定をしているHAP1細胞を基準としてボランティア末梢血単核球のテロメア長比の測定を行い、加齢に伴いテロメア長の短縮化があることを示すことが出来た。

③ DC 5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。脾外分泌不全あるいは画像での脾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、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

2014年から2019年までの5年間における溶血性貧血関連検査実施症例は319例であり、そのうちの230例 (72.1%) の病因を確定した。病型別症例数は、HSが110例、遺伝性有口赤血球症 (口唇赤血球症) が24例、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症が21例、不安定ヘモグロビン症・サラセミアが11例、遺伝性楕円赤血球症が10例、PKDは9例であった。TCS解析により、赤血球酵素およびヘモグロビン複合異常、赤血球酵素・膜複合異常が各1例診断出来た。また、CHAとの鑑別診断が困難であったCDAも1例診断出来た。

スクリーニング検査でHSと診断された13例全例に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の臨床診断が困難な例であった。7例では新規の変異が同定された。

HSについて高頻度に診断されるCHA病型は遺伝性有口赤血球症であり、脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHS) と診断出来た。本疾患の原因遺伝子は2012~2013年に同定され、遺伝子検査による確定診断が可能となった。海外からの報告によれば、DHSの慢性溶血は軽度であり、男性例では20歳以降高フェリチン血症を認め、ヘモクロマトーシス

を発症する。自験例の中にも赤血球輸血は殆ど受けていないにも関わらず2型糖尿病、不妊症、不整脈などの症状からヘモクロマトーシスと診断される例が多く、診断未確定のまま脾臓摘出を受けたことによって、重篤な静脈血栓症を発症する例が認められた。今後は、血液内科医・小児血液医以外の診療科担当医にもDHSの臨床像を周知していく必要があると考えられた。

PKDはG6PD異常症に次いで二番目に頻度の高い赤血球酵素異常症である。発症年齢は胎児期・新生児期から成人期まで幅広く、重症度も胎児水腫例から代償性溶血性貧血を呈する軽症例まで多彩である。

私たちは1974年以来、日本のPK異常症症例のほぼすべてとなる118家系、121症例を診断している。PKD診断年齢の中央値は10歳（最小0—最大72）、性別は男性52名、女性68名であった。41例の両親に近親婚を認めた。新生児期交換輸血を要した例が約64%、約65%が診断前に赤血球輸血を受けていた。48%が急性溶血発作を経験し、53%に脾腫を認めた。慢性溶血の程度を示す臨床検査データは、Hb 8.8g/dL、網赤血球13.0%、血清間接ビリルビン濃度3.7mg/dL、血清LDH 587IU/L、トランスフェリン飽和率 57%、血清フェリチン濃度 497ng/mL（いずれも平均値）であった。PKDの相対的赤血球PK活性は症例が正常対照の38.5±3.7%、ヘテロ接合体が正常対照の58.5±3.3%（平均±SE）であった。遺伝子検査は36症例に実施して、両アレルに変異を同定することができた。

### 3) 治療法の改善

#### a) DBA

7名のDBA患者が対象であり、赤芽球癆と身体徴候から診断された。全例でeADA活性および還元型グルタチオン濃度はDBA型を示した。原因遺伝子は5名がRPS19遺伝子、1名がRPL5遺伝子、1名がRPS26遺伝子であった。前処置としては、6名で用量調整BU/FLUレジメン、1名でFLU/MEL/TBIレジメンを用いた。FLU/MEL/TBIレジメンを用いた症例は輸血依存期間も長く、16歳で比較的年齢も高かったが、MDS合併もあり、両親と協議の結果、造血細胞移植の方針とした。用量調整BUレジメンを用いた6名のうち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。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。FLU/MEL/TBIレジメンを用いた1名は完全キメラを得たが、慢性GVHDとして肺障害を合併し、移植後15か月で死亡した。

#### b) FA

4名のFA患者が対象であり、3名は汎血球減少と身体徴候から早期に診断されたが、1名は身体徴候に乏しく、11歳時に同疾患と診断された。原因遺伝子は3名がFANCA遺伝子、1名がFANCG遺伝子であった。全例にFLU/CY/TLI/rATGを前処置とした非血縁者間骨髄移植を行った。全例で完全キメラを得て、重篤な治療関連毒性は認めなかった。移植後観察期間の中央値は48か月（範囲：38-95か月）で、全例生存しており、悪性腫瘍の合併例はない。1名で遷延する低ガンマグロブリン血症を認め、免疫グロブリン定期補充療法を継続している。

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。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/m<sup>2</sup> 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FA4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) DC

4名のDC患者が対象であり、血球減少、免疫不全症、身体徴候から3名がHoyeraal-Hreidarsson症候群(HHS)、1名がRevesz症候群(RS)と診断された。原因遺伝子は2名がRTEL1遺伝子、1名がDKC1遺伝子、1名がTINF2遺伝子であった。HHSの3名は免疫不全症と骨髄不全症をRSの1名は骨髄不全症を移植適応とした。いずれもFLU/CY/rATGをベースとした強度減弱前処置を用い、非血縁骨髄を移植源とする症例はTLIを追加した。HHSの3名は全例死亡し、1名は血栓性微小血管閉塞症の合併により移植後早期に死亡した。2名は完全キメラを得たが、治療抵抗性の腸管GVHDにより移植後1年以内に死亡した。RSの1名は血縁者間骨髄移植後に完全キメラを得たが、移植後41か月時に肺動静脈瘻に起因する脳膿瘍を合併した。生体肺移植により救命され、移植後61か月経過し生存している。

#### 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る。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出来なかった検体については、AMED国土班と連携し、全ゲノムシーケンスを行う予定であり、新たな原因遺伝子の発見につながることを期待される。

HSCTは、DBAの造血障害に対する唯一の根治療法である。しかし、DBA患者に対する最適の前処置に関するデータはわずかしかない。我々は、MACあるいはRICでHSCTを受けたDBA症例の予後を後方視的に比較した。その結果、RICで行ったHSCTもDBAに対して有効であり、良好なOSとFFSが得られることが明らかとなった。また、DBAに悪性腫瘍が合併することが知られているが、我が国の実態は不明であった。今回の疫学調査により、初めてDBAに伴う悪性腫瘍の全体像が明らかになった。

本邦のDBAの長期予後については、全体像がまだ明らかではない。難病プラットフォームを用いた「先天性骨髄不全症レジストリ」を利用するこ

とにより、長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が可能と思われる。

遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子の同定はしばしば困難であるが、117例のFA症例中113例(97%)で原因遺伝子を同定し、その結果として我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。効率的な遺伝子診断のためには今回得られた疫学情報は極めて有用である。また、民族性の違いの可能性も明らかになり、今後の国際共同研究に重要な情報となった。

FAの治療は造血細胞移植により骨髄不全や血液腫瘍による死亡が著しく減少し、1980年台には18歳と言われていた平均寿命は30歳前後まで伸びている。一方で、長期生存に伴い、二次がんは次の大きな障壁となっており、その対策は急務である。今回、163例という過去最多の症例数をもとに、FA患者の長期生存率と予後不良因子の解析を行った。再不貧群の移植後成績は世界的に見ても良好であり、特にMDS/白血病群における予後不良因子に注目すると、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDが抽出された。

治療においては造血細胞移植の成績が著しく向上したものの、特に20歳以上に至った長期生存例での固形がんの発症が問題となってきており、その対策が急務である。我々は口腔・食道がん発症防止のために、局所的な照射量の減量を試みた。具体的にはVMATの採用により、口腔・食道の照射量を0.6Gyまで減量しつつ、安定した生着が得られることを証明した。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。

我々は、日本人FA患者の遺伝子変異探索を継続してきており、すでに117例の結果をまとめて発表した(Mori et al. Haematologica 2019)。今回の報告書におけるFA症例の解析については、その後新規の症例の追加ということになる。遺伝子変異の確定によって、より確実な診断とさらに集積した症例の臨床経過の追跡によって日本人FA患者の臨床像が明確化し、診断治療の最適化に資することを

期待している。

このような解析を積み重ねることで、我々は新規の、しかしFAに類似した疾患であるADH5/ALDH2欠損症（現在我々は、この疾患をAldehyde Degradation Deficiency Syndrome, ADDSと呼ぶことを提唱している。）を同定することができた。実際、臨床所見でFAと考えられ、解析を依頼された一例が、検索の結果、ADDSであった。この新規疾患は、FAと症状は類似しているが、DNA修復欠損はないため、MMCによる染色体脆弱化試験は正常である。この発見を切り口に、FA病態についても新たな治療法の検討が可能となるかもしれない。また今後、基礎的な研究のみならず、日本人ADD症候群の疫学をさらに明らかにすることが重要である。まだ確定した症例数も少なく、多数の症例を同定して、臨床像を明確にする努力が必要である。その成果に基づいた診断基準やマネジメントガイドラインの策定が将来の目標である。

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

これまでの疫学調査解析を通じて、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。本研究結果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与するものと考えられる。

1年目の結果より、同様の遺伝子変異を導入した場合でも、K562細胞では観察できなかった環状鉄芽球が、HUDEP2細胞では観察が可能であった。K562細胞が分化誘導後でも増殖が衰えないのに対し、HUDEP2細胞では分化に伴い増殖能は極端に低下しており、赤芽球の生理的な分化に近いような印象であった。これらの点が表現型の違いに与える影響は大きいように思われる。その点を考慮すると、疾患モデル細胞の樹立を目的とする場合には非腫瘍性の培養細胞を用いることがより現実的な選択肢であると思われた。

また、*ALAS2*遺伝子の発現量の低下が、環状鉄芽

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

一方で、新たな原因遺伝子を同定するためにはすでに原因となることが明らかなタンパク質の機能を調節するタンパク質を同定することも有用であると考えられる。そのような目的で*ALAS2*タンパク質と結合し複合体を形成するタンパク質を探索する試みを行った。特定のタンパク質と複合体を形成するタンパク質の網羅的な同定は、質量分析装置を利用することにより可能である。実際、質量分析装置を用いた今回の検討により、*ALAS2*タンパク質と複合体を形成するタンパク質を複数同定することが可能であり、そのうちの1つは既に遺伝性鉄芽球性貧血の原因として報告されている分子（HSPA9）であった。このことは、質量分析装置を用いた解析により未知の原因遺伝子を同定するアプローチの可能性を示唆するものと考えている。また、既知の原因遺伝子が同定された場合でも、既に推定されていたものとは異なるメカニズムが発症に関与している可能性を示唆したことも大変に興味深い。

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、いまだに不明である。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*、*C15ORF41*（I型）、*SEC23B*（II型）、*KIF23*（III型）、*KLF1*（IV型）、*GATA1*（Ⅴ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。

本件研究の主要な目的である治療ガイドラインを作成しアップデートするため、今まで国内例のみならず、海外からの知見を積極的に取り込んできたが、今後も同様のアプローチを継続する必要がある。

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

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行っているが、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る。診療ガイドラインなどを中心に本疾患の啓蒙、情報発信を続けるとともに、詳細な調査・研究の継続も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体制と治療方針の構築が必要である。また、欧州に引き続き、本邦でのCDAに対する造血幹細胞移植状況の把握と報告も必要である。

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

先天性骨髄不全症はがん素因や身体徴候に伴う臓器合併症発症リスクが高いことから造血細胞移植に用いる前処置強度は低減することが望ましい。前処置強度の低減によりFA、DBA、CAMTの症例ではほとんどの症例で重篤な治療関連毒性なく完全キメラを得た。一方で、DC患者では前処置強度の低減にも関わらず、全例で重度の移植後合併症を来し、他の疾患に比べ移植成績は不良であった。また、DC以外の症例も移植後観察期間は短期間であり、長期的な安全性はまだ確認されておらず、悪性腫瘍など晩期合併症の発症に留意した慎重なフ

ォローアップが重要である。

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

今後の課題としてテロメア長の短縮した検体の測定、HPA1細胞を基準にすることでプレート間での測定誤差がなくなるのかの検証が必要である。

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DC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 Hematol 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*の両アリルに異常があることが報告された(Kennedy AL, et al. Nat Commun. 2021)。

SCNにおいて乳幼児期に好中球減少を認める疾患の鑑別が重要である。自己免疫性好中球減少症(AIN)とは好発年齢が近いことから、両者を区別することは必要となる。

しかし、すべての好中球減少患者で骨髄検査までは必要とはしない。感染症の重症度や反復性、感染症併発時の好中球の増加所見、自然治癒傾向の有無などの臨床経過を観察することが重要である。それでもAINとの鑑別が困難な場合のみ、骨髄検査や遺伝子検査に進むべきである。血清中の抗好中球抗体の有無は擬陽性、偽陰性があるために、この所見のみで鑑別することは危険である。血清中のG-CSF濃度測定(保険適応外)ではSCNは著明な高値、AINではほぼ基準値であることから、鑑別の参考になる。

SCNでは口腔所見の悪化はST合剤の投与で予防することは、多くの症例で不可能である。G-CSFの好中球増加のみならず、口腔所見を劇的に改善させるが、G-CSFの投与を継続する場合には、絶えず、根治療法である造血細胞移植を考えた経過観察が重要である。

## 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。

日本人FA患者の遺伝子解析を行い、ほぼ全例の責任遺伝子を明らかにすることで、臨床病態の解明や効率的な診断方法の提案に結びつけることができ、ガイドライン作成上も極めて有用であった。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、FAに限ったことではないが、国のレベルで遺伝性疾患のデータとサンプルのRepository体制を整えることが必須と思われる。

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

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。

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

ことが可能になると考えられる。

また、質量分析装置を用いた解析により、ALAS2タンパク質のミトコンドリア内における分解と安定化に関与する可能性があるタンパク質としてHSPA9タンパク質を同定した。さらに、HSPA9タンパク質の機能欠失はIRE-IRPシステムを介して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タンパク質の安定性の維持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。

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。

DC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。

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

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DC症例では認められなかった。

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。

症例集積とその臨床経過の解析から、重症度を中心に先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおけるSCNの改訂を行った。

我が国のCHAは赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能である。病型の確定は脾臓摘出術の適応決定、ヘモクロマトーシスに対する早期の医療介入を決定するために極めて重要である。

従来、治療は赤血球輸血と脾臓摘出術のみと考えられてきたが、臨床現場ではヘモクロマトーシスのコントロールが重要である。我が国では経口鉄キレート薬（デフェラシロクス）の適応が輸血後鉄過剰症に限られるため、DHSやPKDなどの重症CHA症例に対する保険適応が無い状況が患者に大きな負担となっている。最重症例については造血幹細胞移植

が必要であり、我が国からPKD、サラセミアなどの移植成功例が報告されている。後天性溶血性貧血に関しては全て指定難病になっているが、CHA各病型に関しては小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病では無く、成人期以降の鉄キレート療法や造血幹細胞移植などの治療における医療費の負担が甚大となっている。今後は当研究班が日本血液学会、日本小児血液・がん学会からの支援を受けながら、CHA各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病に指定頂けることが必要と考えられた。

令和3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) 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]
- 2) 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*<sup>V600E</sup>-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]
- 3) 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]
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 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, 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.
  - 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- $\gamma$ . **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) 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.
  - 22) 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** 2022;63(2):94-98.

- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraiishi 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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]
- 44) 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.
- 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) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknotocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology**. 2021;62(5):563-64.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.

- 56) 牟安峰, 高田穰. iPS 細胞を用いたファンコニ貧血研究の新展開 (解説). **血液内科** 2021;83(6):824-829.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性貧血. **小児内科** 2021;53(7):1065-10688.
- 65) Nomura K, Kitagawa Y, Aihara M, Ohki Y, Furuyama K, Hirokawa T. Heme-dependent recognition of 5-aminolevulinic synthase by the human mitochondrial molecular chaperone ClpX. **FEBS Lett**. 2021 Dec;595(24):3019-3029. doi: 10.1002/1873-3468.14214.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 渡邊健一郎. 【脾臓症候群 (第3版) - その他の脾臓疾患を含めて - 】先天性脾病変 Shwachman-Diamond 症候群. **日本臨床別冊(脾臓症候群)** 2021:65-68.
- 70) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with *GATA1* mutation. **Haematologica** 2021; 106(2):635-640. doi: 10.3324/haematol.2019.242693.
- 71) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K,

- Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol**. 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
- 72) Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR. **Leukemia** 2021;35(1):259-263.
- 73) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel  $\alpha$ -Spectrin pathogenic variant in trans to  $\alpha$ -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
- 74) Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. **J Radiat Res**. 2021;62(1):25-33. doi: 10.1093/jrr/rraa095. PMID: 33009557.
- 75) Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Br J Haematol**. 2021;193(1):176-80.
- 76) Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N. Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto  $\mu$ TM, a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study. **Ther Apher Dial**. 2021 Aug;25(4):407-414. doi: 10.1111/1744-9987.13658.
- 77) Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M. IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6 Reactivation. **J Clin Immunol**. 2021 Jan;41(1):125-135. doi: 10.1007/s10875-020-00885-5.
- 78) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck AT, Bielsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **Blood** 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782. PMID: 32735670.
- 79) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012.
- 80) 望月綾子, 高田穰. 【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原

因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近の研究展開. *医学のあゆみ* 2020;274(12):1181-1187.

- 81) Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H. Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. **Clin J Gastroenterol.** 2020;13(6):1173-1177. doi: 10.1007/s12328-020-01176-7.
- 82) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol.** 2020;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
- 83) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.
- 84) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer.** 2020;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
- 85) Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells. **Mod Rheumatol.** 2020;30(6):1074-1081. doi: 10.1080/14397595.2019.1682768.
- 86) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica** 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
- 87) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
- 88) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2020;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
- 89) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant.** 2020;55(7):1272-1281.
- 90) Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. **Pediatr Int.** 2020;62(2):240-242.

- 91) Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. **eJHaem** 2020;1(1):86-93.
- 92) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
- 93) Sakaguchi Y, Natsume J, Kidokoro H, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Nakane T, Kawai H, Taoka T, Muramatsu H, Naganawa S, Takahashi Y. Change of White Matter Integrity in Children with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Pediatr Neurol.** 2020;111:78-84.
- 94) Torii Y, Horiba K, Hayano S, Kato T, Suzuki T, Kawada JI, Takahashi Y, Kojima S, Okuno Y, Ogi T, Ito Y. Comprehensive pathogen detection in sera of Kawasaki disease patients by high-throughput sequencing: a retrospective exploratory study. **BMC Pediatr.** 2020;20(1):482.
- 95) Hama A, Muramatsu H, Narita A, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia. **Pediatr Transplant.** 2020;24(7):e13828.
- 96) Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in *ALDH2* and *ADH5* impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. **Sci Adv.** 2020;6(51):eabd7197.
- 97) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
- 98) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res.** 2020;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancerres.14462.
- 99) Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020;182(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432.
- 100) Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica** 2020;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
- 101) Kinoshita K. Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M,

- Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 102) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraiishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 103) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 104) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 - . **臨床血液** 2020;61(5):484-490. doi: 10.11406/rinketsu.61.484.
- 105) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血・細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
- 106) Nakano T, Shoulkamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. **PLoS One** 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020. PMID: 32589683.
- 107) Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. **Oncogenesis** 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4. PMID: 32541651.
- 108) Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. **J Clin Pathol.** 2020 Jun;73(6):353-357. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206204. PMID: 31796633.
- 109) Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A. DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling. **Genome Instability & Disease** 2020;1(4):155-171.
- 110) Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67(12):e28692.
- 111) Osonoi K, Kudo K, Kobayashi A, Matsukura D, Tanaka K, Terui K, Ito E. Comprehensive evaluation including ultrasound monitoring of fetal hemolytic disease in Rhesus E incompatibility. **弘前医学** 2020;71(1):71-74.
- 112) 照井君典, 伊藤悦朗. 【造血器腫瘍学 (第2版) - 基礎と臨床の最新研究動向 - 】小児造血器腫瘍の臨床 その他 Down症に伴う骨髄増殖症. **日本臨床増刊号** 2020;78:696-701.
- 113) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態. **血液内科** 2020;80(3):415-421.
- 114) 照井君典, 伊藤悦朗. Down症候群関連白血病の分子病態. **小児科診療** 2020;83(4):497-504.
- 115) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraiishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R,



- Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. **Leukemia** 2020 Apr;34(4):1163-1168. doi: 10.1038/s41375-019-0626-2. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732719.
- 116) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. **J Clin Immunol.** 2020 Nov;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852681.
- 117) Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. **Front Immunol.** 2020 Jul 29;11:1617. doi:10.3389/fimmu.2020.01617. PMID: 32849547. PMCID: PMC7403177.
- 118) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079. PMID:31867619.
- 119) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. **Int Immunol.** 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043. PMID:32603428.
- 120) Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A. Disseminated *Aspergillus siamensis* infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease. **Rinsho Ketsueki** 2020;61(4):327-333. doi: 10.11406/rinketsu.61.327.
- 121) Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. **Int J Hematol.** 2020;113(2):302-307. doi: 10.1007/s12185-020-03004-7.
- 122) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematol Rep.** 2020;12(1):8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.
- 123) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1(ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS One** 2020;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.
- 124) Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T. Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome revealsapoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. **Sci Rep.** 2020;10(1):14859.
- 125) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S,

- Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
- 126) Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H. Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis. **J Infect Chemother**. 2020 Feb;26(2):292-295.
- 127) Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H. BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1? **Leuk Lymphoma**. 2020;61(5):1265-1267.
- 128) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H. Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series. **Int J Hematol**. 2020;111(5):667-672.
- 129) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab. **Leuk Lymphoma**. 2020 Jan;21:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1713322. [Epub ahead of print]
- 130) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. **Nat Commun**. 2020 Mar 9;11(1):1253.
- 131) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol**. 2020;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. PMID: 32108331.
- 132) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Hum Mutat**. 2020;41(1):122-128.
- 133) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群. **小児感染症学** (小児感染症学会編) pp.708, 朝倉書店, 2020.
- 134) Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. **Leuk Lymphoma**. 2020 Jul;61(7):1688-1694. doi: 10.1080/10428194.2020.1734595.
- 135) 真部淳. 小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点. **臨床血液** 2020;61(6):682-686.
- 136) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol**. 2020 Jun;111(6):869-876. doi:

- 10.1007/s12185-020-02839-4.
- 137) Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant. **Clin Lab.** 2020;66(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190625.
- 138) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020;182:521-526.
- 139) Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Branzei D. SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability. **EMBO Rep.** 2020 Feb 5;21(2):e48222.
- 140) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.
- 141) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020;32:259-272.
- 142) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2020;26(5):902-910. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.
- 143) Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis. **Int J Hematol.** 2020 Jan;111(1):137-148.
- 144) 杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克. 先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例. **日呼吸誌** 2020;9:128-131.
- 145) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS one.** 2020 Apr 6;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.
- 146) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer.** 2019;67(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
- 147) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.
- 148) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K,

- Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci.** 2019;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
- 149) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019;8(11):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
- 150) Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. **Cancer Cell.** 2019;36(2):123-138.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007.
- 151) Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E. MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis. **J Cardiol Cases.** 2019;19(4):140-143. doi: 10.1016/j.jccase.2018.12.017.
- 152) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019;73:25-37 2019;73:2.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
- 153) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma. **Tohoku J Exp Med.** 2019;249:19-28.
- 154) Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review. **Mod Rheumatol.** 2019 Oct;30:1-2.
- 155) Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
- 156) Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich

- syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. **Int J Hematol.** 2019;110(3):364-369. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. PMID: 31187438.
- 157) Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Life Sci Alliance.** 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185.
- 158) Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2019;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- 159) Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. **EBioMedicine.** 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001.
- 160) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. **Brain Dev.** 2019;41(6):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.
- 161) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv.** 2019 Feb 12;3(3):397-405.
- 162) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Sep;54(9):1489-1498.2 doi: 10.1038/s41409-019-0461-0.
- 163) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
- 164) 平林真介, 真部淳. 小児がんと家族性腫瘍. **家族性腫瘍** 2019;19:28-31.
- 165) Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S. MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. **J Med Genet.** 2019 Jun;56(6):388-395. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487.
- 166) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working

- Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2019 Oct;187(2):227-237. doi: 10.1111/bjh.16055.
- 167) Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica.** 2019;105:e190-e193.
- 168) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLC01B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics** 2019;20:353-365.
- 169) Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. **Am J Hematol.** 2019;94:149-161.
- 170) 羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明. 遺伝性メトヘモグロビン血症I型の兄弟例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123: 861-865.
- 171) Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K. Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden. **J Thorac Oncol.** 2019;14(11):2009-2018. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.017.
- 172) 勝木陽子, 高田穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム. **遺伝子医学** 2019;30:69-75.
- 173) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network. A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY). **Chest.** 2019;156(2):357-366. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.011.
- 174) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochem.** 2019 Jun 1;165(6):465-470.
- 175) 森美奈子, 岡本祐介, 高田穰. 【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update】ファンconi貧血の分子病態. **血液内科** 2019;79(2):140-146.
- 176) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 第 80 回日本血液学会学術集会 Symposium 5. **臨床血液** 2019;60(6):691-701.
- 177) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr.** 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 178) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol.** 2019;39(3):264-266.
- 179) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell

- lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 180) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol**. 2019;60(4):382-338.
- 181) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群 (第3版) -その他の内分泌疾患を含めて-】 XI. 低身長を伴う遺伝性 (先天性) 症候群7. Fanconi貧血. **別冊内分泌症候群IV** 2019:430-434.
- 182) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因. **臨床血液** 2019;60(6):702-707.
- 183) Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T. Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities. **Pediatr Blood Cancer**. 2019;66:e27942.
- 184) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E. Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int**. 2019;61:315-317.
- 185) Kubo K, Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Ikeda F, Ito T, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Ito E. Comprehensive genetic analyses of relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. **弘前医学** 2019;70:13-23.
- 186) 照井君典, 伊藤悦朗. ダウン症に合併する造血異常、造血器腫瘍. **血液内科** 2019;79:290-296.
- 187) Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Yamato G, Shiraiishi Y, Matsuo H, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kaburagi T, Takeuchi M, Ohki K, Sanada M, Okubo J, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia. **Blood Adv**. 2019 Oct 22;3(20):3157-3169. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000404.
- 188) Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Moriya-Saito A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Imamura T. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Br J Haematol**. 2019 Nov;187(3):372-376. doi: 10.1111/bjh.16080.
- 189) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol**. 2019;109:491-498.
- 190) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant**. 2019;54:1227-1236.
- 191) 小林正夫. 【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念. **小児科** 2019;60:1235-1239.
- 192) 小林正夫. 【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症. **血液内科** 2019;79:277-283.
- 193) Kumaki E, Tanaka K, Imai K, Aoki-Nogami Y, Ishiguro A, Okada S, Kanegane H, Ishikawa F, Morio T. Atypical SIFD with novel TRNT1

mutations: a case study on the pathogenesis of B-cell deficiency. **Int J Hematol.** 2019 Apr;109(4):382-389.

2. 学会発表

- 1) 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 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. **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回日本アフェ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, 呉文文, 矢部善正, 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, 萱野仁, 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  $\beta$  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 CIq 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)).
- 44) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症候群における TAM から急性巨核芽球形白血病への進展の仕組み. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, Web 開催). (口頭).
- 45) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症の小児における TAM から骨髄性白血病進展の分子機構. **第 30 回日本産婦人科・新生児血液学会** (2020 年 12 月 21 日-26 日, Web 開催). (口頭).
- 46) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催). (口頭).
- 47) Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020 年 6 月 11 日-14 日, Web 開催). (ポスター).
- 48) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 62th American Society of Hematology** (2020 年 12 月 5 日-8 日, Web 開催). (ポスター).
- 49) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020 年 6 月 1 日-14 日, Web 開催). (口頭).
- 50) Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, Web 開催).
- 51) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, Web 開催).
- 52) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Ymamori A, Yoshida T, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kitazawa H, Taniguchi R, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Allogeneic stem cell transplantation from alternative donors for children

- with aplastic anemia. **the 47th EBMT Annual Meeting** (2021年3月14日-17日, Web開催)。(ポスター)。
- 53) Narita A, Ito Y, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 重症再生不良性貧血における抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた免疫抑制療法後のCMV/EBV再活性化. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, Web開催)。(口頭)。
- 54) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A, Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群166例に対する全エクソン解析. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, Web開催)。(口頭)。
- 55) 川島希, 伊藤雅文, 成田幸太郎, 市川大輔, 西川英里, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. ファンconi貧血を背景にモノソミー7を有する骨髄異形成症候群に対するアザシチジンの効果. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20日-22日, Web開催)。(口頭)。
- 56) Narita A, Ito Y, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Nishio N, Torii Y, Kawada J, Kojima S, Takahashi Y. Viral Reactivations in children with Aplastic Anemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **第62回日本小児血液・がん学会学術集会** (2020年11月20日-22日, Web開催)。(口頭)。
- 57) Hamada M, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamori A, Taro Yoshida T, Imaya M, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Ichikawa D, Taniguchi R, Narita A, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Hama A, Ito M, Ogi T, Kojima S, Takahashi Y. Diagnostic Whole Exome Sequencing for 166 Patients with Inherited Bone Marrow Failure Syndrome. **62nd ASH Annual Meeting and Exposition** (2020年12月5日-8日, Web開催)。
- 58) 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 濱田太立, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. 当施設におけるファンconi貧血に対する造血幹細胞移植成績. **第43回日本造血細胞移植学会** (2021年3月4日-6日, Web開催)。(口頭)。
- 59) 玉井佳子, 大戸斉, 藤井伸治, 小郷博昭, 矢澤百合香, 谷内田尚美, 山本晃士, 阿南昌弘, 三谷絹子, 篠原茂, 菅野仁, 槍澤大樹, 岡本好雄, 長嶋宏晃, 久米田麻衣, 田中一人, 山田舞衣子, 北澤淳一. 未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28日-30日, 紙上開催)。(口演)。日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):144.
- 60) 中林恭子, 木下明美, 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における輸血副作用報告の解析. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28日-30日, 紙上開催)。(口演)。日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):159.
- 61) 中原衣里菜, 藤田浩, 中原美千代, 源川結, 伊東正剛, 吉橋知邦, 三澤正弘, 菅野仁, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. Donath-Landsteiner抗体検出により早期診断と安全な寒冷暴露制限解除ができたPCHの一例. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28日-30日, 紙上開催)。(ポスター)。日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):169.
- 62) 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血管理料適正使用加算取得のための検討. **第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020年5月28日-30日, 紙上開催)。(ポスター)。日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):173.
- 63) 石田篤正, 榎木美佳, 中島久晴, 高木豊雅, 津田勝代, 栴尾和江, 胡内久美子, 八木秀男, 小倉浩美, 青木貴子, 菅野仁, 中村文彦. 脱水型遺伝性有口赤血球症に合併した鉄過剰症に対

- する赤血球除去療法. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 64) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催). (ポスター). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 65) 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 安村敏, 山本晃士, 横澤章彦, 米村雄士, 牧野茂義. (セミナー) 血液製剤使用実態調査について. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):132.
- 66) 菅野仁, 小倉浩美, 山本俊至. (シンポジウム) 溶血性貧血の分子病態と新規治療. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催).
- 67) 難波貴弘, 樋口洋介, 越智元春, 西村佑真, 浦田奈生子, 江渕有紀, 森茂弘, 井上拓志, 清水順也, 古城真秀子, 菅野仁, 久保俊英. 重症な溶血性貧血のため輸血を要した乳児濃縮赤血球症の 1 例. **第 72 回中国四国小児科学会** (2020 年 11 月 28 日-29 日, 広島). (口演).
- 68) 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至. 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例. **第 62 回日本小児神経学会学術集会** (2020 年 8 月 18 日-20 日, Web 開催). (ポスター).
- 69) 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野仁, 山本俊至. Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例. **第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会** (2020 年 7 月 3 日-5 日, Web 開催). (ポスター).
- 70) Grace RF, Boscoe AN, Bowden C, Glader B, Kanno H, Layton DM, van Beers E, Corrons JLV, Yan Y, Bianchi P. Baseline Characteristics of Patients in Peak: A Global, Longitudinal registry of Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. **62<sup>nd</sup> ASH** (2020 年 12 月 5 日-8 日, Web 開催). (ポスター).
- 71) Okamoto Y, Abe M, Anfeng M, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck A, Bielinsky AK, Takata M. Loss of *SLFN11* gene expression rescues the Fanconi anemia phenotype by stabilizing stalled replication forks. **2020 Fanconi Anemia Research Fund** (2020 年 9 月 15 日-17 日, Virtual Scientific Symposia).
- 72) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Aldehyde clearance by ADH5 and ALDH2 is essential for human hematopoiesis. **2020 National Taiwan University-Kyoto University-University of Tsukuba Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine Program** (2020 年 12 月 19 日, Invited).
- 73) 山本和彦, 森美奈子, 近藤英生, 池内一廣, 村松秀城, 奥野友介, 平明日香, 山本宜和, 新谷大悟, 吉田親正, 小島勢二, 高田穰, 今城健二. 60 歳以上まで生存した日本初の *FANCD2* 変異ファンconi貧血の 1 例. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催). (ポスター).
- 74) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植: Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症の予後と課題. **第 11 回日本血液学会九州地方会** (2021 年 3 月 13 日, Web 開催).
- 75) 江口克秀, 石村匡崇, 大賀正一. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndrome in Japan. **第 27 回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2020 年 11 月 8 日, Web 開催).
- 76) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito AM, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Etoposide, Cytarabine and Mitoxantrone- or

- Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Based Intensive Reinduction Chemotherapy Is Recommended for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: The Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R Study. **American Society of Hematology 62th Annual Meeting** (2020年12月5日-8日, Web開催). (ポスター).
- 77) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, M. Saito A, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant *GATA1* are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 78) Kudo K, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Terui K, Toki T, Ito E. BRAF V600E-positive precursors as molecular markers of bone marrow involvement in pediatric langerhans cell histiocytosis **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 79) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Toki T, Ito E. BRAF<sup>V600E</sup>-POSITIVE PRECURSORS AS MOLECULAR MARKERS OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. **The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Histiocyte Society** (2019年11月3日-5日, 米国・メンフィス).
- (ポスター).
- 80) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Saito K, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Proteomic analysis of mitochondrial membrane protein FAM210B in erythroid cells. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 81) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Nakamura Y, Harigae H. Molecular Characterization and Novel Therapeutic Strategy for X-linked Sideroblastic Anemia Associated with *ALAS2* Missense Variants. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 82) Fujiwara T, Suzuki C, Ochi T, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defects: How do defects in iron-sulfur cluster metabolism lead to ring sideroblast formation? **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド). (ポスター発表).
- 83) Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CONGENITAL SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 8<sup>th</sup> International Bioiron Society** (2019年5月5日10日, ドイツ・ハイデルベルグ). (ポスター).
- 84) Fujiwara T, Saito K, Harigae H. (シンポジウム) Ring sideroblast and iron metabolism. **第81回日本血液学会学術集会**(2019年10月11日-13日, 東京).
- 85) 藤原亨, 張替秀郎. 先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子に関する疫学調査. **第37回日本染色体遺伝子検査学会**(2019年11月16日, 仙台).
- 86) Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. **The 5<sup>th</sup> International**

**Forum of Lysosomal Disorders** (2019年7月11日-13日, 東京) .

- 87) 矢部普正, 小池隆志, 大坪慶輔, 今井枝理, 森本克, 望月博之, 加藤俊一, 矢部みはる. 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状. **第61回日本先天代謝異常学会総会** (2019年10月24日-26日, 秋田) .
- 88) Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S. Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) .
- 89) 水城和義, 平林真介, 長谷川大輔, 山本俊亮, 山本薫, 足洗美穂, 小野林太郎, 細谷要介, 鈴木美慧, 松本公宏, 川口裕之, 真部淳. Germline GATA2変位を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) の1例. 3変異と造血器腫瘍. **第11回日本血液学会関東甲信越地方会** (2019年7月27日, 日光) .
- 90) Narita A, Zhu X, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S on behalf of Aplastic Anemia Working Party of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Randomized Trial of Two Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia. **The 10th JSH International Symposium 2019** (2019年5月17日-18日, 伊勢) . (口頭) .
- 91) 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. エルトロンボパグ投与により輸血依存から離脱しえた先天性角化不全症の一例. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島) . (口頭) .
- 92) 川島希, 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. ファンコニ貧血診断における次世代シーケンス解析とFANCD2機能解析の統合の意義. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島) . (口頭) .
- 93) Muramatsu H, Hamada M, Okuno Y, Wakamatsu M, Taniguchi R, Narita K, Miwata S, Kitazawa H, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Narita, A Nishio N, Kojima S, Ogi T, Takahashi Y. 遺伝性造血不全症候群に対する全エクソーム解析. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島) . (口頭) .
- 94) 三輪田俊介, 成田敦, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. 先天性骨髄不全症におけるテロメア長測定の有効性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島) . (口頭) .
- 95) Narita A, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 再生不良性貧血における血漿中ウサギATG血中濃度と免疫抑制療法反応率の関連性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島) . (口頭) .
- 96) 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解明. **日本人類遺伝学会第64回大会** (2019年11月6日-9日, 長崎) .
- 97) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによるATP増強. **第52回日本痛風・核酸代謝学会総会** (2019年2月14日-15日, 東京) . 痛風と尿酸・核酸 2019;43:82-83.
- 98) 菅野仁. 難病血液疾患の病態、診断、治療 (輸血を含む) 溶血性貧血. **第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019年5月23日-25日, 熊本) . 日本輸血細胞治療学会誌 2019;65:289.
- 99) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷諭美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーター

- にて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の2例. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:493.
- 100) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2歳以降に輸血依存性になった赤芽球癆の1例. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:492.
- 101) Nishimura A, Miyakawa Y, Murakoshi M, Shimbo A, Ishiguro R, Kajiwara M, Shibuya A, Ogura H, Kanno H, Koh K, Minosaki Y, Nishioka M, Shimohira M. A case of hereditary spherocytosis with *ANK1* mutation and *SLC4A1* variant with persistent severe anemia. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島). 日本小児血液・がん学会雑誌 2019;56:280.
- 102) Bianchi P, Glader B, Grace R, Kanno H, Layton DM, Beers EJ, Corrons JL, Hua L, Jones B. A global longitudinal observational study of patients with pyruvate kinase deficiency. **The 2019 American Society of Pediatric Hematology/Oncology Conference (ASPHO)** (2019年5月1日-4日, 米国・ニューオーリンズ).
- 103) Ogura H, Utsugisawa T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Yamamoto T, Kanno H. Differential diagnosis of congenital hemolytic anemia of neonates and infants in Japan. **The 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム).
- 104) Utsugisawa T, Uchiyama T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Ogura H, Toki T, Yamamoto T, Ohara A, Ohga S, Ito E, Kanno H. Meta-analysis using data of red blood cell enzyme assay and proteome in patients with Diamond-Blackfan anemia. **The 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム).
- 105) 菅野仁. (依頼講演) 先天性溶血性貧血～新生児期における鑑別診断の重要性. **第125回東京新生児研究会** (2019年9月, 東京).
- 106) Hagiwara S, Wang Y, Kobayashi H, Kato Y, Tanaka N, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka J. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation: A Phase I/ II clinical trial in progress. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド).
- 107) Okamoto Y, Yasuko T, L.Mochizuki A, Abe M, Takata M. (ワークショップ「DNA複製ストレスによるゲノムの不都合な進化と細胞運命の選択」) Disruption of S+DN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in Fanconi anemia cells. **第42回日本分子生物学会** (2019年12月3日-6日, 福岡).
- 108) Takata M. (招待講演) SLFN11 sensitizes cells to DNA damage via degradation of the stalled replication forks. **3<sup>rd</sup> International Symposium of Radiation therapeutics and Biology** (2019年11月29日-30日, 中国).
- 109) 高田穰. (シンポジウム5 ゲノム変異の分子メカニズム) 変異原除去不全による新規ゲノム不安定性疾患の同定と解析. **6<sup>th</sup> Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (ACEM/JEMS 2019)** (2019年11月18日-20日, 東京).
- 110) Katsuki Y, Abe M, Takata M. (Workshop “New insights into mechanisms of DNA double strand break repair for comprehensive understanding in radiatio biology.”) Elucidation of the ubiquitination pathway mediating recruitment of SLX4 during ICL repair. **日本放射線影響学会第62回大会** (2019年11月14日-16日, 京都).
- 111) Nishi R, Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (一般口演セッション”DNA damage and repair”) Regulatory mechanisms resolving DNA double strand break induced R-loop.



- DNA 二重鎖切断によって誘発される R-loop 解消メカニズムの解析. **日本放射線影響学会第 62 回大会** (2019 年 11 月 14 日-16 日, 京都) .
- 112) 高田 穰. (シンポジウム “Strategies for identification and prevention of cancer high risk group-borderless approach encompassing monogenic and multifactorial diseases”) がんのハイリスク群の捕捉と予防戦略 - 単一遺伝子疾患から多因子疾患までを包含するボーダーレスなアプローチ. **第 78 回日本癌学会学術総会** (2019 年 9 月 26 日-28 日, 京都) .
- 113) Nishi R, Matsui M, Kimura Y, Abe M, Sakasai R, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (シンポジウム) Homologous recombination repair regulated by nuclear speckles. **第 78 回日本癌学会学術総会** (2019 年 9 月 26 日-28 日, 京都) .
- 114) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **名古屋大学大学院基盤医学特論 Cancer Science Course** (2019 年 5 月 21 日, 名古屋) .
- 115) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **京都大学大学院医学研究科腫瘍学コース** (2019 年 6 月 20 日, 京都) .
- 116) Takata M. Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **The 2<sup>nd</sup> NO-Age Symposium on “Genomic instability in human brain** (2019 年 6 月 12 日, ノルウェー・オスロ) . .
- 117) 高田 穰. ゲノム不安定性疾患であるファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子探索. **第 21 回生命科学研究所シンポジウム** (2019 年 7 月 4 日, 京都) .
- 118) 牟安峰, 平明日香, 岡本祐介, 森美奈子, 高田 穰. ホルムアルデヒド代謝酵素 ADH5 と ALDH2 ドミネガ変異によるファンコニ貧血類似のゲノム不安定症候群発症. **第 42 回日本分子生物学会** (2019 年 12 月 3 日-6 日, 福岡) . (ポスターセッション) .
- 119) Ishimura M, Eguchi K, Shiraiishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Epstein-Barr virus related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. **The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)** (2019年9月7日-11日, インドネシア・マナド) .
- 120) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 矢田裕太郎, 幸伏寛和, 園田素史, 江口啓意, 古賀大介, 山田愛, 木下真理子, 西眞範, 野村優子, 盛武浩, 大賀正一. Limited observation of eltrombopag therapy for aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. **第26回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2019年6月1日, 名古屋) .
- 121) 園田素史, 石村匡崇, 江口克秀, 市山正子, 藤吉順子, 井上普介, 落合正行, 金城唯宗, 高畑靖, 大賀正一. 新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 $\alpha$ 0-サラセミア症例に対する造血細胞移植. **第29回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会** (2019年6月7日-8日, 名古屋) .
- 122) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 古賀友紀, 大賀正一. 非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植～九州大学小児科での10年間の検討～. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) .
- 123) 大賀正一. 造血・免疫不全症に対する細胞療法. **第47回千葉基礎臨床免疫セミナー** (2019年11月29日, 千葉) .
- 124) Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K, Ueda T, Yokosuka T, Toki T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K. Predictive factors of the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome: the JCCG study JPLSG TAM-10. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019 年 12 月 7 日-10 日, 米国・オーランド) . (ポスター) .
- 125) 久保田美子, 金子桐子, 鈴木亘, Kamata Costantine Chasama, 古山和道. ミトコンドリ

- ア内へム依存的ALAS1分解の調節機構. **第92回日本生化学大会** (2019年9月18日-20日, 横浜).
- 126) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. A mouse model of human disease caused by gain-of-function STAT1 mutation. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18日-20日, ベルギー・ブリュッセル).
- 127) Sakata S, Okada S, Matsubayashi T, Tamaura M, Tsumura M, Okano T, Imai K, Bustamante J, Morio T, Casanova JL, Kobayashi M. The first intronic mutations which caused autosomal recessive complete STAT1 deficiency. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18日-21日, ベルギー・ブリュッセル).
- 128) Mizoguchi Y, Hesse S, Linder M, Zietara N, Lyszkiewicz M, Liu Y, Tatematsu M, Grabowski P, Ahomaa K, Jeske Y, Hollizeck S, Rusha E, K Saito M, Kobayashi M, Alizadeh Z, Pourpak Z, Iurian S, Rezaei N, Unal E, Drukker M, Walzog B, Hauck F, Rappsilber J, Christoph Klein. Defects in Signal Recognition Particle (SRP) Components Reveal an Essential and Non-Redundant Role for Granule Biogenesis and Differentiation of Neutrophil Granulocytes. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド).
- 129) Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, Mizoguchi Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Pharmacokinetics of Extended Half-Life Factor VIII Products By myPKFiTR Is Useful for Personalized Treatment in Children with Severe Hemophilia A. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド).
- 130) Matsumura R, Nishimura S, Mizoguchi Y, Miki M, Taniguchi M, Shimomura M, Karakawa S, Mochizuki S, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Bone Marrow Transplantation Using an Immunomyelosuppressive Conditioning in Patients with Severe Congenital Neutropenia: The Results of a Single-Institute. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド).
- 131) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群: 多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ, Shwachman-Diamond症候群における骨髄不全と白血病発症. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢).
- 132) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群に合併するMDS/AML. **第24回小児MDS治療研究会** (2019年6月2日, 名古屋).
- 133) Kudo K, Kanezaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo KZ, Kanegane H, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Toki T, Ito E. 小児ランゲルハンス細胞組織球症における骨髄血中BRAF変異陽性細胞の意義についての検討. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島).

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。令和元年度～3年度の本研究期間内に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53例中20例（38%）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、138例（56%）に原因となるRP遺伝子変異および3例（1.2%）に *GATA1* 遺伝子変異を見出した。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症例については、AMED 国土班で全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書改訂を行い、両親の再同意取得を進めている。2000年～2018年の間に、我々が遺伝子診断を行ったDBA患者（165名）の追跡調査を行った。その結果、27例が造血幹細胞移植を受けていたことが明らかになった。3年全生存率は95.2%、3年無治療生存率は88.4%と極めて治療成績が良好であり、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置の間で治療成績に有意差が認められなかった。また、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、DBA症例のWeb登録を開始した。これまでのデータをもとに、DBAの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂を行い、令和3年度に日本小児血液・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。令和元年度は、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。令和2～3年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全症候群の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。

## B. 研究方法

最初に、DBAで遺伝子変異が報告されている12種類のRP遺伝子 (*RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL35a*)、*GATA1*遺伝子、5q-症候群の原因遺伝子*RPS14*および我々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。令和3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。

## C. 研究結果

令和元年度～3年度の本研究期間内に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53例中20例 (38%) に既報の遺伝子変異 (*RPS19* 11例、*RPS26* 4例、*RPS17* 1例、*RPL5* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 2例) 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、138例 (55%) に原因となるRP遺伝子変異および3例 (1.2%) に*GATA1*遺伝子変異を見出した。

2000年～2018年までに遺伝子診断を行った186名のDBA患者の主治医にアンケート調査を行い、165名 (88.7%) について回答が得られた。同種造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた時の平均年齢は3.6歳で、HSCT後の平均経過観察期間は40ヶ月であった。幹細胞ソースは、骨髄血が25例 (HLA一致同胞  $n = 5$ 、HLA不一致血縁者  $n = 2$ 、HLA一致非血縁者  $n = 12$ 、HLA不一致非血縁者  $n = 6$ )、臍

帯血 (HLA不一致非血縁者) が2例であった。前処置は、骨髄破壊的 (MAC) が12例で、強度減弱 (RIC) が15であった。RICの内、ブスルファンを含むものは2例のみであった。移植を受けた27例全例で生着が得られ、25例は治療が不要となった。MACで移植を受けた3症例で、肝中心静脈閉塞症を合併した。3年全生存率 (OS) は95.2%、3年無治療生存率 (FFS) は88.4%と極めて治療成績は良好であった。さらに、MACとRICの間で治療成績に有意差を認めなかった。また、7例で悪性腫瘍 (骨髄異形成症候群 (3)、乳癌 (2)、大腸癌 (1)、原発不明癌 (1)) の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。

難病プラットフォーム (AMED 松田班) を用いた遺伝子診断の結果も含む精度の高い「先天性骨髄不全症レジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成した。京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼し承認を得た後、46施設の施設長から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。本レジストリは将来的に全ての先天性骨髄不全症候群の登録を目指す、レジストリ構築を円滑に進めるため、まず疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始する。新規の症例に加え、既に診断された患者の登録を進めるため、これまでに弘前大学においてDBAの遺伝子診断を行った患者の診療を行っている50施設以上が参加する。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の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン」の改訂を行い、令和3年度に日本小児血液・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る。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については、AMED国土班と連携し、全ゲノムシーケンスを行う予定であり、新たな原因遺伝子の発見につながる事が期待される。

HSCTは、DBAの造血障害に対する唯一の根治療法である。しかし、DBA患者に対する最適の前処

置に関するデータはわずかしかない。我々は、MACあるいはRICでHSCTを受けたDBA症例の予後を後方視的に比較した。その結果、RICで行ったHSCTもDBAに対して有効であり、良好なOSとFFSが得られることが明らかとなった。また、DBAに悪性腫瘍が合併することが知られているが、我が国の実態は不明であった。今回の疫学調査により、初めてDBAに伴う悪性腫瘍の全体像が明らかになった。

本邦のDBAの長期予後については、全体像がまだ明らかではない。難病プラットフォームを用いた「先天性骨髄不全症レジストリ」を利用することにより、長期予後を含めた精度の高いデータベースの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, 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**. 2022; 3:163–167. doi: 10.1002/jha2.374.
- 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) 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*<sup>V600E</sup>-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) Ito E, Toki T, Kamio T, Terui K. New insights into inherited bone marrow failure syndrome. **Rinsho Ketsueki**. 2021;62(10):1455–1464. doi: 10.11406/rinketsu.62.1455. Review.

- 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) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK.

- Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with *GATA1* mutation. **Haematologica**. 2021; 106(2):635-640. doi: 10.3324/haematol.2019.242693.
- 19) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012.
  - 20) Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H. Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. **Clin J Gastroenterol**. 2020;13(6):1173-1177. doi: 10.1007/s12328-020-01176-7.
  - 21) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol**. 2020;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
  - 22) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.
  - 23) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of *GATA1* mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer**. 2020;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
  - 24) Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells. **Mod Rheumatol**. 2020;30(6):1074-1081. doi: 10.1080/14397595.2019.1682768.
  - 25) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
  - 26) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with *KMT2A-MAML2* developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
  - 27) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2020;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
  - 28) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP,

- Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.
- 29) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci.** 2019;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
- 30) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019;7(4):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
- 31) Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. **Cancer Cell.** 2019;36(2):123-138.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007
- 32) Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E. MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis. **J Cardiol Cases.** 2019;19(4):140-143. doi: 10.1016/j.jccase.2018.12.017.
- 33) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019;73:25-37 2019;73:2.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
2. 学会発表
- 1) 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) 伊藤悦朗. (シンポジウム) ダウン症候群における TAM から急性巨核芽球性白血病への進展の仕組み. **第 82 回日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 10 日-11 月 8 日, 長崎 (Web 開催)). (口頭).
- 3) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, M. Saito A, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant *GATA1* are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019 年 12 月 7 日-10 日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 4) Kudo K, Kanazaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Toki T, Ito E.



*BRAF*<sup>V600E</sup>-POSITIVE PRECURSORS AS  
MOLECULAR MARKERS OF BONE  
MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC  
LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. **The  
35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Histiocyte Society**  
(2019年11月3日-5日, 米国・メンフィス).  
(ポスター) .

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

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

## 遺伝性鉄芽球性貧血

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

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

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

一例目は17歳男性、正球性貧血 (Hb 8.5g/dL、MCV 83 fL) および骨髄における環状鉄芽球の出現あり、末梢血液細胞を用いて頻度の高い*ALAS2*遺伝子の変異解析をサンガー法で行なったが、有意な変異は同定されなかった。現在、エクソーム解析による網羅的な解析を進めている。

二例目は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。

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。

### D. 考察

これまでの疫学調査解析を通じて、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。

本研究結果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与するものと考えられる。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a *RUNX1* mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799. doi: 10.1002/psc.28799.
- 2) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma. **Tohoku J Exp Med**. 2019;249(1):19-28. doi: 10.1620/tjem.249.19.
- 3) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol**. 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.

### 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, アトランタ・米国(ハイブリッド開催)) .
- 5) Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11日-14日, ドイツ・フランクフルト(Web開催)) . (ポスター) .
- 6) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 62th American Society of Hematology** (2020年12月5日-8日, 米国・サンディエゴ(Web開催)) . (ポスター) .
- 7) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN

X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11日-14日, ドイツ・フランクフルト (Web開催)). (口頭).

- 8) Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, 長崎 (Web開催)).
- 9) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, 長崎 (Web開催)).
- 10) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Saito K, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Proteomic analysis of mitochondrial membrane protein FAM210B in erythroid cells. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 11) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Nakamura Y, Harigae H. Molecular Characterization and Novel Therapeutic Strategy for X-linked Sideroblastic Anemia Associated with *ALAS2* Missense Variants. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 12) Fujiwara T, Suzuki C, Ochi T, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defects: How do defects in iron-sulfur cluster metabolism lead to ring sideroblast formation? **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 13) Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Ono K, Fukuhara

N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CONGENITAL SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 8<sup>th</sup> International Bioiron Society** (2019年5月5日-10日, ドイツ・ハイデルベルグ). (ポスター).

- 14) Fujiwara T, Saito K, Harigae H. (シンポジウム) Ring sideroblast and iron metabolism. **第81回日本血液学会学術集会** (2019年10月11日-13日, 東京).
- 15) 藤原亨, 張替秀郎. 先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子に関する疫学調査. **第37回日本染色体遺伝子検査学会** (2019年11月16日, 仙台).

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

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

## FAの臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 教授）

研究要旨：日本人ファンconi貧血患者 117 人における 113 例の責任遺伝子、213 の変異アレルを同定し、臨床病態と比較してガイドラインに反映した。また、163 例の造血細胞移植成績を解析し、MDS/白血病移行例や 15 例の固形がん発症例の予後不良について報告した。同時に固形がん予防のため、移植前処置の放射線照射として VMAT 併用 TAI を導入し、口腔・食道被曝量を 0.6 Gy まで減量して生着を得ることに成功した。この間、京都大学、ケンブリッジ大学との共同研究で、新規遺伝性骨髄不全症候群であるアルデヒド分解酵素欠損症候群を発見した。

### 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。本研究では、我が国におけるFAの病態や遺伝子異常および臨床症状を明らかにし、診断基準や重症度基準を見直し、予後不良因子に対応した移植方法を開発して、FAの診療ガイドラインを確立することを目的とする。また、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ため、生着不全を増加させることなく発がん頻度を低下させるような前処置の放射線照射量の減量を試みた。

### B. 研究方法

末梢血リンパ球における染色体脆弱検査と臨床症状とあわせてFAのスクリーニングを行い、FA遺伝子については、名古屋大学のターゲットシーケンスの結果に基づき、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室による解析を加えて検討された。以上で同定されなかった例では全ゲノムシーケンスおよびRNAシーケンスを用いた。さらに京都大学にてアルデヒド分解酵素 (ALDH2) の変異を解析し、臨床データと合わせて臨床病態との関連を検討した。国際的にはインドとの共同研究で、南アジアに多い変異の同定と臨床病態との関連を検討し、ケンブリッジ大学、京都大学との共同研究で新規遺伝

性骨髄不全症候群の解明を行った。従来の研究で、造血細胞移植による骨髄不全の克服で予後が改善したものの、長期的には固形がんの合併が問題となるため、口腔・食道がんの防止として、VMAT (Volumetric modulated arc therapy) を用いて当該部位の被曝量を0.6Gyまで減量した前処置を試みた。以上の結果を踏まえてFAの重症度基準、診療ガイドラインの作成および改訂を行った。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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

がインドなど南アジアに多いことが明らかになったが、臨床病態には大きな差違は認めなかった。この間、FA類似症候群でありながらFAの診断ができなかった例に対する病態解析を行い、京都大学、ケンブリッジ大学との共同研究で新規遺伝性骨髄不全症候群であるアルデヒド分解酵素欠損症候群を発見した。

日本造血細胞移植データセンターに登録された我が国の成人を含むFA貧血患者163例における進行期別（再不貧118例、MDS30例、白血病15例）の成績では、多変量解析で移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II -IVの急性GVHDが予後不良因子であることが示された。15例に二次がんの合併を認め、うち12例は頭頸部がん、食道がんで、3例は舌がん（2例）あるいは食道がんで死亡したが、9例は移植後6～19年を経て生存中である。残る3例はドナー細胞で発症したAML、非ホジキンリンパ腫、肝炎後の肝がんがそれぞれ1例で、いずれも二次がんにより死亡した。

VMAT併用移植前処置はFA4例、先天性角化異常症（DKC）1例の計5例を対象に、HLA不一致の血縁（1例はハプロ一致）移植2例、HLA一致非血縁移植2例、HLA不一致非血縁1例（移植細胞はいずれも骨髄）を行い、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ヶ月を経て生存中である。

#### D. 考察

遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子の同定はしばしば困難であるが、117例中113例（97%）で原因遺伝子を同定し、その結果として我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。効率的な遺伝子診断のためには今回得られた疫学情報は極めて有用である。また、民族性の違いの可能性も明らかになり、今後の国際共同研究に重要な情報となった。

FAの治療は造血細胞移植により骨髄不全や血液腫瘍による死亡が著しく減少し、1980年代には18歳と言われていた平均寿命は30歳前後まで伸びている。一方で、長期生存に伴い、二次がんは次の大きな障壁となっており、その対策は急務である。今回、163例という過去最多の症例数をもとに、FA患者の長期生存率と予後不良因子の解析を行った。再不貧群の移植後成績は世界的に見ても良好であり、特にMDS/

白血病群における予後不良因子に注目すると、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II -IVの急性GVHDが抽出された。

治療においては造血細胞移植の成績が著しく向上したものの、特に20歳以上に至った長期生存例での固形がんの発症が問題となってきており、その対策が急務である。我々は口腔・食道がん発症防止のために、局所的な照射量の減量を試みた。具体的にはVMATの採用により、口腔・食道の照射量を0.6Gyまで減量しつつ、安定した生着が得られることを証明した。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

日本人FA患者の遺伝子解析を行い、ほぼ全例の責任遺伝子を明らかにすることで、臨床病態の解明や効率的な診断方法の提案に結びつけることができ、ガイドライン作成上も極めて有用であった。FA患者の長期予後とQOLの維持には、予後不良因子に対応した移植方法の確立と移植後合併症の管理を行った上で、慎重かつ丁寧なフォローアップが必要である。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/ptr.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.
  - 9) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol.** 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
  - 10) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 2021;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. PMID: 32948829.
  - 11) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A,

- Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell.** 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. PMID: 33147438.
- 12) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant.** 2020 Jul;55(7):1272-1281. doi: 10.1038/s41409-020-0948-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32444864.
  - 13) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica.** 2020 Apr;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
  - 14) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol.** 2020;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. PMID: 32108331.
  - 15) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Hum Mutat.** 2020;41(1):122-128.
  - 16) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica.** 2020;105(4):1166-1167.
  - 17) Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
  - 18) Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. **Int J Hematol.** 2019;110:364-369. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. PMID: 31187438.
  - 19) Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A,



- Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Life Sci Alliance**. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. PMID: 30936185.
- 20) Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2019;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- 21) Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. **EBioMedicine**. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001.
- 22) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. **Brain Dev**. 2019;41(6):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.
- 23) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv**. 2019 Feb 12;3(3):397-405.
- 24) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant**. 2019 Sep;54(9):1489-1498. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0.
- 25) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol**. 2019 Apr;109(4):491-498. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5.
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)).
- 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)).
- 7) Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. **The 5<sup>th</sup> International Forum of Lysosomal Disorders** (2019年7月11-13日, 東京).
- 8) 矢部普正, 小池隆志, 大坪慶輔, 今井枝理, 森本克, 望月博之, 加藤俊一, 矢部みはる. 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状. **第61回日本先天代謝異常学会総会** (2019年10月24日-26日, 秋田).

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

## CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授）

研究要旨：本研究の目的は Congenital dyserythropoietic anemia（CDA：先天性赤血球産生異常性貧血）の疾患像を明らかにすることである。CDA は先天性の赤血球系細胞の形成異常により、慢性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患である。毎年、新知見を取りこみ、CDA の診療ガイドラインを追補修正している。

### A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia（CDA：先天性赤血球産生異常性貧血）は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群であるが、我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されていなかった。本研究により我が国におけるCDAの実態を明らかにし、最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

### B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- 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

臨床的にCDAと診断された12例についてエクソーム解析の結果と照合させて検討を行った。臨床的にCDAタイプ1と診断された3例では全例で*CDNA1* 遺伝子に変異が検出された。うち2例ではホモ変異がみられ、1例はコンパウンドヘテロ変異であった。臨床的にCDAタイプ2と診断された6例ではこのタイプに特徴的とされる*SEC23B*の変異はみられなかった。その代わりに1例においてグルコース-6-リン酸脱水酵素（*G6PD*）欠損症の責任遺伝子である*G6PD*の変異がみられ、他の1例において遺伝性球状赤血球症（HS）の責任遺伝子*SPTA1*（spectrin $\alpha$ 鎖）の変異がみられた。ともに先天性の溶血性貧血である。臨床的にCDAタイプ3と診断された1例では、このタイプに特徴的とされる*KIF23*の変異はみられず、またその他の変異もみられなかった。

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。新たな知見としては、重度の神経発達遅滞を伴う症候性CDAの3例で*VPS4A*のミスセンス変異が同定された。同変異により網赤血球の成熟ができないことが推測され、同変異を導入したiPS細胞にて増血異常が再現された（Seu KG. *Am J Hum Genet* 2020; 107:1149-1156）。また、新たな治療として、Type I のCDAの患者7人（4歳から16歳）にペグインターフェロンアルファ2aを90-180 $\mu$ g/週1回で開始し、治療反応に準じて投与量を調整し、週1回投与を行うと

いう介入治療を行ったところ、5人で良好な反応があったことがイスラエルから報告された (Abu-Quider A. *Eur J Haematol* 2020;105:216-222)。

#### 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、いまだに不明である。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)、*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。

本件研究の主要な目的である治療ガイドラインを作成しアップデートするため、今まで国内例のみならず、海外からの知見を積極的に取り込んできたが、今後も同様のアプローチを継続する必要がある。

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

#### E. 結論

我が国のCDAの実態の正確な把握をし、よりよい治療法を開発するため、今度も調査、研究が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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) 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.
  - 4) 真部淳. 遺伝子の異常1. 先天性血液疾患. *スタンダード検査血液学第4版* (日本検査血液学会編), 医歯薬出版 (東京), p414-417, 2021.
  - 5) Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. *Leukemia Lymphoma*. 2020 Jul;61(7):1688-1694. doi: 10.1080/10428194.2020.1734595.
  - 6) Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *eJHaem*. 2020;1(1):86-93. doi: 10.1111/ped.14116.
  - 7) Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. *Pediatr Int*. 2020;62(2):240-242. doi: 10.1111/ped.14116.
  - 8) 真部淳. 小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点. *臨床血液* 2020;61(6):682-686.
- ##### 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, アトランタ・米国 (ハイブリット開催)).

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

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

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

## 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ときに、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を行い、DC関連遺伝子を検索する。また、テロメア長短縮を認めないが、臨床的に否定することが困難な場合には遺伝子解析を行うことが望ましいと考えられた。

#### E. 結論

先天性角化不全症を含め、先天性造血不全症の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断による塗抹標本の評価、および遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
  - 11) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4.
  - 12) Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S. MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. **J Med Genet.** 2019 Jun;56(6):388-395. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105487.
  - 13) Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. **Br J Haematol.** 2019 Oct;187(2):227-237. doi: 10.1111/bjh.16055.
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. 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) .
    - 2) Narita A, Zhu X, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S on behalf of Aplastic Anemia Working Party of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. Randomized Trial of Two Dosages of Rabbit Antithymocyte Globulin in Patients with Aplastic Anemia. **The 10th JSH**



**International Symposium 2019** (2019年5月17日-18日, 伊勢)。(口頭)

- 3) 若松学, 村松秀城, 吉田太郎, 山森彩子, 今屋雅之, 三輪田俊介, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. エルトロンボパグ投与により輸血依存から離脱しえた先天性角化不全症の一例. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島)。(口頭)。
- 4) Muramatsu H, Hamada M, Okuno Y, Wakamatsu M, Taniguchi R, Narita K, Miwata S, Kitazawa H, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Narita, A Nishio N, Kojima S, Ogi T, Takahashi Y. 遺伝性造血不全症候群に対する全エクソーム解析. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島)。(口頭)。
- 5) 三輪田俊介, 成田敦, 今屋雅之, 山森彩子, 吉田太郎, 若松学, 成田幸太郎, 北澤宏展, 濱田太立, 市川大輔, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 奥野友介, 村松秀城, 西尾博信, 小島勢二, 高橋義行. 先天性骨髄不全症におけるテロメア長測定の有用性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島)。(口頭)。
- 6) Narita A, Muramatsu H, Hamada M, Ichikawa D, Nishikawa E, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. 再生不良性貧血における血漿中ウサギATG血中濃度と免疫抑制療法反応率の関連性. **第61回日本小児血液・がん学会学術集会** (2019年11月14日-16日, 広島)。(口頭)。
- 7) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Imai 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. **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)。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

### 先天性溶血性貧血の診療ガイドラインの作成・疫学調査

研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 教授）  
大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）  
研究協力者 山本（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：我が国の先天性溶血性貧血は赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能であった。病型の確定は脾臓摘出術の適応決定、ヘモクロマトーシスに対する早期の医療介入を決定するために極めて重要である。重症溶血性貧血例ではヘモクロマトーシスのコントロールが重要である。我が国では経口鉄キレート薬（デフェラシロクス）の適応が輸血後鉄過剰症に限られるため、DHSやPKDなどの重症CHA症例に対する保険適応が無い。最重症例については造血幹細胞移植が必要である。後天性溶血性貧血に関しては全ての病型が指定難病になっているが、CHA各病型に関しては小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病では無く、成人期以降の鉄キレート療法や造血幹細胞移植などの治療における医療費の負担が甚大となっている。今後は当研究班が日本血液学会、日本小児血液・がん学会からの支援を受けながら、CHA各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病の指定を受けることが必要と考えられた。

#### A. 研究目的

先天性溶血性貧血は、赤血球を構成する膜、酵素およびヘモグロビンの構造異常・機能障害により赤血球寿命の短縮を来す単一遺伝子病の総称である。日本における先天性溶血性貧血（CHA）の疫学については、平成10～11年度に調査研究が実施され、その結果、1998年までに発症した溶血性貧血症例が397症例であり、先天性は66例（16.6%）と報告されたが、0～9歳に発症したCHAは一例も登録されていなかった。

研究分担者らが2004～2008年の5年間に新たに発症したCHA症例の検査を受託した結果では、全182例のうち72%が0～9歳で発症していた事を鑑みると、前述の調査研究は日本におけるCHAの実態を示していないことが示唆された。

そこで本研究では、2014～2019年度のCHA症例について、病型別分類を明らかにすることで現時点での我が国における先天性溶血性貧血の疫学について考察した。解糖系酵素異常症として最も頻度が高

いピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血（PKD）については、1972年から2017年に診断した120症例を総括した。さらに、遺伝性球状赤血球症（HS）のスクリーニング検査および遺伝子検査の有用性について検討を加えた。

#### B. 研究方法

直接抗グロブリン試験（DAT）で抗赤血球自己抗体を認めず、CD55/CD59二重陰性赤血球（PNH血球）の増加が無い場合、赤血球形態・赤血球eosin 5'-maleimide（EMA）結合能、定量的浸透圧脆弱性試験（FCM-OF）により赤血球膜異常症のスクリーニング検査を実施する。また、イソプロパノール不安定性試験により不安定ヘモグロビン症をスクリーニングする。次に赤血球還元型グルタチオン濃度と赤血球酵素活性（15種類）を測定して、赤血球酵素異常症の生化学的診断を実施する。

上記のスクリーニング検査をしても原因を確定することが出来ない場合、あるいは病因遺伝子変異

の同定が治療方針の決定や遺伝カウンセリングに必要と考えられた場合は、インフォームドコンセントを取得した後に74種類のCHA関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査（Target-capture sequencing；TCS解析）を実施した。

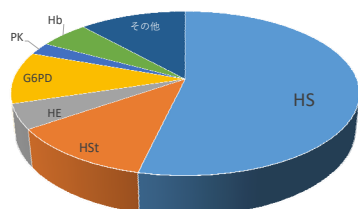
PKDについては、1972年から2017年までに解析した120症例について、臨床像、血液・生化学データ、赤血球PK活性、遺伝子検査結果を総括した。

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。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果



東京女子医科大学で解析した319例中、診断未確定89例を除く230例(72%)の結果  
 HS: 遺伝性球状赤血球症、HSt: 遺伝性有口赤血球症、HE: 遺伝性楕円赤血球症  
 G6PD: グルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症、PK: PK異常症、Hb: ヘモグロビン異常症

13

2014年から2019年までの5年間における溶血性貧血関連検査実施症例は319例であり、そのうちの230例（72.1%）の病因を確定した。病型別症例数は、HSが110例、遺伝性有口赤血球症（口唇赤血球症）が24例、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）異常症が21例、不安定ヘモグロビン症・サラセミアが11例、遺伝性楕円赤血球症が10例、PKDは9例であった。TCS解析により、赤血球酵素およびヘモグロビン複合異常、赤血球酵素・膜複合異常が各1例診断出来た。また、CHAとの鑑別診断が困難であった先天性赤血球形成異常性貧血（CDA）も1例診断出来た。

スクリーニング検査でHSと診断された13例全例に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の臨床診断が困難な例であった。7例では新規の変異が同定された。

HSについて高頻度に診断されるCHA病型は遺伝性有口赤血球症であり、脱水型遺伝性有口赤血球症

（DHS）と診断出来た。本疾患の原因遺伝子は2012～2013年に同定され、遺伝子検査による確定診断が可能となった。海外からの報告によれば、DHSの慢性溶血は軽度であり、男性例では20歳以降高フェリチン血症を認め、ヘモクロマトーシスを発症する。自験例の中にも赤血球輸血は殆ど受けていないにも関わらず2型糖尿病、不妊症、不整脈などの症状からヘモクロマトーシスと診断される例が多く、診断未確定のまま脾臓摘出を受けたことによって、重篤な静脈血栓症を発症する例が認められた。今後は、血液内科医・小児血液医以外の診療科担当医にもDHSの臨床像を周知していく必要があると考えられた。

PKDはG6PD異常症に次いで二番目に頻度の高い赤血球酵素異常症である。発症年齢は胎児期・新生児期から成人期まで幅広く、重症度も胎児水腫例から代償性溶血性貧血を呈する軽症例まで多彩である。

私たちは1974年以来、日本のPK異常症症例のほぼすべてとなる118家系、120症例を診断している。PKD診断年齢の中央値は10歳（最小0-最大72）、性別は男性52名、女性68名であった。41例の両親に近親婚を認めた。新生児期交換輸血を要した例が約64%、約65%が診断前に赤血球輸血を受けていた。48%が急性溶血発作を経験し、53%に脾腫を認めた。慢性溶血の程度を示す臨床検査データは、Hb 8.8g/dL、網赤血球13.0%、血清間接ビリルビン濃度 3.7mg/dL、血清LDH 587IU/L、トランスフェリン飽和率 57%、血清フェリチン濃度 497ng/mL（いずれも平均値）であった。PKDの相対的赤血球PK活性は症例が正常対照の38.5±3.7%、ヘテロ接合体が正常対照の58.5±3.3%（平均±SE）であった。遺伝子検査は36症例に実施して、両アレルに変異を同定することができた。

### D. 結論

後天性溶血性貧血		} 診断のための臨床検査は保険収載
1) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)	(指定難病61)	
2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	(指定難病92)	
3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	(指定難病64)	
4) 非典型性溶血性尿毒症症候群 (aHUS)	(指定難病109)	
先天性(遺伝性)溶血性貧血		} 小児慢性特定疾病 (未だ難病に指定されていない)
1) 赤血球膜の異常:		
遺伝性球状赤血球症 (HS)		
遺伝性楕円赤血球症 (HE)		
遺伝性有口赤血球症 (HSt)		
2) 赤血球酵素異常症 (G6PD, PK)		
3) ヘモグロビンの異常:		
サラセミア (Thalassemia)		
不安定ヘモグロビン症 (Unstable hemoglobinopathy)		
鎌状赤血球症 (Sickle cell disease)		

我が国の先天性溶血性貧血は赤血球膜、酵素、およびヘモグロビン異常症のスクリーニング検査および遺伝子検査で約72%が診断可能である。病型の確定は脾臓摘出術の適応決定、ヘモクロマトーシスに対する早期の医療介入を決定するために極めて重要である。

従来、治療は赤血球輸血と脾臓摘出術のみと考えられてきたが、臨床現場ではヘモクロマトーシスのコントロールが重要である。我が国では経口鉄キレート薬（デフェラシロクス）の適応が輸血後鉄過剰症に限られるため、DHSやPKDなどの重症CHA症例に対する保険適応が無い状況が患者に大きな負担となっている。最重症例については造血幹細胞移植が必要であり、我が国からPKD、サラセミアなどの移植成功例が報告されている。表に示すとおり、後天性溶血性貧血に関しては全て指定難病になっているが、CHA各病型に関しては小児慢性特定疾病には採用されているが指定難病では無く、成人期以降の鉄キレート療法や造血幹細胞移植などの治療における医療費の負担が甚大となっている。今後は当研究班が日本血液学会、日本小児血液・がん学会からの支援を受けながら、CHA各病型の診断基準・重症度分類を整備して、早期に難病に指定頂けることが必要と考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Utsugisawa T, Kanno H. Hemoglobinopathies. **Jpn J Transf Cell Ther.** 2022;68(1):3-11.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.** 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
- 5) 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.

- 6) 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.** 2022;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.
- 7) 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. 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknotocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology.** 2021;62(5):563-64.
- 11) 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.
- 12) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel  $\alpha$ -Spectrin pathogenic variant in trans to  $\alpha$ -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
  - 13) Tanaka J, Tanaka N, Wang Yan-Hua, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica.** 2020 Apr;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
  - 14) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
  - 15) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimajima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res.** 2020 Aug;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancer.14462.
  - 16) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020 Nov 27;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
  - 17) 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.
  - 18) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血-遺伝子診断の臨床的意義-. **臨床血液** 2020;61(5):484-490.
  - 19) Kwon Go-Eun, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I. Unexplained Late-Onset Hemolytic Jaundice Preceded by High Fetal Hemoglobin Level in an Extremely Low Birth Weight Infant. **Clin Lab.** 2020 Jan 1;66(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190625.
  - 20) Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. **Am J Hematol.** 2019 Jan;94(1):149-161. doi: 10.1002/ajh.25325.
  - 21) Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T. Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer. **Pharmacogenomics.** 2019 Apr;20(5):353-365. doi: 10.2217/pgs-2018-0100.
  - 22) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells

- differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019 May;73:25-37.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
- 23) 保田真宏, 河崎裕英, 大町太一, 野田幸弘, 小倉浩美, 菅野仁, 金子一成. 高度の黄疸と貧血を契機に診断された乳児濃縮赤血球症 症例報告および既報例のレビュー. **小児科臨床** 2019;72(11):1710-1714.
- 24) 槍澤大樹, 菅野仁. 医療安全からみる腹水濾過濃縮再静注法 (CART) 製剤としての安全性. **日本アフェレシス学会誌** 2019;38(1):37-41.
- 25) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷論美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の 2 例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(2):493.
- 26) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2 歳以降に輸血依存になった赤芽球癆の 1 例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(2):492.
- 27) 羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明. 遺伝性メトヘモグロビン血症 I 型の兄弟例. **日本小児科学会雑誌** 2019;123(5):861-865.
- 28) Hagiwara S, WAN Yun-Hua, Kobayashi H, Kato Y, Iizuka Y, Tanaka N, Machishima T, Ishiyama M, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka K. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation -A report of the first case-. **International Journal of Myeloma** 2019;9(1):156-156.
- 29) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア, 異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによる ATP 増強. **痛風と尿酸・核酸** 2019;43(1):82-83.
- 30) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020 Mar;182(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432. A
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 回日本アフェ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, 山本(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(下島)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) .
- 11) 菅野仁. (特別講演) ヘモグロビン異常症. **第 69 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)) .
- 12) 玉井佳子, 大戸斉, 藤井伸治, 小郷博昭, 矢澤百合香, 谷内田尚美, 山本晃士, 阿南昌弘, 三谷絹子, 篠原茂, 菅野仁, 槍澤大樹, 岡本好雄, 長嶋宏晃, 久米田麻衣, 田中一人, 山田舞衣子, 北澤淳一. 未成年者の抗赤血球抗体に関する多施設共同研究～移行抗体を除く抗体保有率と抗体産生率について～. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):144.
- 13) 中原衣里菜, 藤田浩, 中原美千代, 源川結, 伊東正剛, 吉橋知邦, 三澤正弘, 菅野仁, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. Donath-Landsteiner 抗体検出により早期診断と安全な寒冷暴露制限解除ができた PCH の一例. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):169.
- 14) 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 15) 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血管理料適正使用加算取得のための検討. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):173.
- 16) 中林恭子, 木下明美, 緒方康貴, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における輸血副作用報告の解析. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (口演) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):159.
- 17) 石田篤正, 榎木美佳, 中島久晴, 高木豊雅, 津田勝代, 栢尾和江, 胡内久美子, 八木秀男, 小倉浩美, 青木貴子, 菅野仁, 中村文彦. 脱水型遺伝性有口赤血球症に合併した鉄過剰症に対する赤血球除去療法. **第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催) . (ポスター) . 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):181.
- 18) 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野仁, 山本俊至. Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例. **第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会** (2020 年 7 月 3 日-5 日, Web 開催) . (ポスター) .
- 19) 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至. 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例. **第 62 回日本小児神経学会学術集会** (2020 年 8 月 18 日-20 日, Web 開催) . (ポスター) .

- 20) 神尾卓哉, 小山石隼, 小林明恵, 佐藤知彦, 工藤耕, 佐々木伸也, 金崎里香, 長谷川大一郎, 村松秀城, 高橋義行, 笹原洋二, 平松英文, 角田治美, 田中美幸, 石村匡崇, 西眞範, 石黒精, 矢部普正, 吉田健一, 菅野仁, 大賀正一, 小原明, 小島勢二, 宮野悟, 小川誠司, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗. ダイヤモンドブラックファン貧血に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞幹移植の有用性. **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催). (口頭).
- 21) 難波貴弘, 樋口洋介, 越智元春, 西村佑真, 浦田奈生子, 江渕有紀, 森茂弘, 井上拓志, 清水順也, 古城真秀子, 菅野仁, 久保俊英. 重症な溶血性貧血のため輸血を要した乳児濃縮赤血球症の 1 例. **第 72 回中国四国小児科学会** (2020 年 11 月 28 日-29 日, 広島). (口演).
- 22) Grace RF, Boscoe AN, Bowden C, Glader B, Kanno H, Layton DM, van Beers E, Corrons JLV, Yan Y, Bianchi P. Baseline Characteristics of Patients in Peak: A Global, Longitudinal registry of Patients with Pyruvate Kinase Deficiency. **62<sup>nd</sup> ASH** (2020 年 12 月 5 日-8 日, Web 開催). (ポスター).
- 23) 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 安村敏, 山本晃士, 横澤章彦, 米村雄士, 牧野茂義. (セミナー) 血液製剤使用実態調査について. **第 68 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2020 年 5 月 28 日-30 日, 紙上開催). 日本輸血・細胞治療学会誌 2020;66(2):132.
- 24) 菅野仁, 小倉浩美, 山本俊至. (シンポジウム) 溶血性貧血の分子病態と新規治療. 網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血診断の意義と課題. **第 82 回 日本血液学会学術集会** (2020 年 10 月 11 日-11 月 8 日, Web 開催).
- 25) 鎌谷直之, 降旗謙一, 谷口敦夫, 福内友子, 山岡法子, 金子希代子, 菅野仁. 健常人とサラセミア、異常ヘモグロビン血症患者から得た赤血球におけるイノシンによる ATP 増強. **第 52 回 日本痛風・核酸代謝学会総会** (2019 年 2 月 14 日-15 日, 東京). 痛風と尿酸・核酸 2019;43:82-83.
- 26) 豊間優里子, 鶴田敏久, 谷諭美, 金子裕貴, 花谷あき, 千葉幸英, 中舘尚也, 山城安啓, 服部幸夫, 菅野仁, 永田智. パルスオキシメーターにて酸素飽和度異常低値を示した不安定ヘモグロビン症の 2 例. **第 122 回 日本小児科学会学術集会** (2019 年 4 月 19 日-21 日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:493.
- 27) 金子裕貴, 鶴田敏久, 杉本圭, 平澤恭子, 菅野仁, 永田智. 2 歳以降に輸血依存性になった赤芽球癆の 1 例. **第 122 回 日本小児科学会学術集会** (2019 年 4 月 19 日-21 日, 金沢). 日本小児科学会雑誌 2019;123:492.
- 28) Bianchi P, Glader B, Grace R, Kanno H, Layton DM, Beers EJ, Corrons JL, Hua L, Jones B. A global longitudinal observational study of patients with pyruvate kinase deficiency. **The 2019 American Society of Pediatric Hematology/Oncology Conference (ASPHO)** (2019 年 5 月 1 日-4 日, 米国・ニューオーリンズ).
- 29) 萩原將太郎, 王艶華, 小林博人, 加藤豊, 飯塚有希, 田中紀奈, 町島智人, 石山みどり, 吉永健太郎, 志関雅幸, 菅野仁, 田中淳司. 移植後微小残存病変に対するエロツズマブ併用体外増幅 NK 細胞輸注療法第一例目の報告. **第 44 回 日本骨髄腫学会学術集会** (2019 年 5 月 11 日-12 日, 名古屋). (ポスター).
- 30) 岡本好雄, 中林恭子, 及川美幸, 千野峰子, 岡田真一, 木下明美, 守屋友美, 久保田友晶, 松田和樹, 今野マユミ, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 濾過濃縮後腹水における抗 A, 抗 B 抗体価について. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 31) 及川美幸, 中林恭子, 岡本好雄, 槍澤大樹, 小林博人, 菅野仁. 当院の心臓血管外科手術における回収式自己血の実施状況. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 32) 高源ゆみ, 岡田真一, 稲田紹子, 岡本好雄, 小林博人, 菅野仁. 重症心不全に対する再生医療等製品「ハートシート」の院内調整の問題点. **第 67 回 日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2019 年 5 月 23 日-25 日, 熊本). (口演).
- 33) Ogura H, Utsugisawa T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Yamamoto T, Kanno H. Differential diagnosis of congenital hemolytic anemia of neonates and infants in Japan. **The 24<sup>th</sup>**



**European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム) .

- 34) Utsugisawa T, Uchiyama T, Aoki T, Kinoshita A, Okamoto Y, Kawakami T, Ogura H, Toki T, Yamamoto T, Ohara A, Ohga S, Ito E, Kanno H. Meta-analysis using data of red blood cell enzyme assay and proteome in patients with Diamond-Blackfan anemia. **The 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) congress** (2019年6月13日-16日, オランダ・アムステルダム) .
- 35) 青木貴子, 小倉浩美, 檜澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解明. **日本人類遺伝学会第64回大会** (2019年11月6日-9日, 長崎) .
- 36) Nishimura A, Miyakawa Y, Murakoshi M, Shimbo A, Ishiguro R, Kajiwara M, Shibuya A, Ogura H, Kanno H, Koh K, Minosaki Y, Nishioka M, Shimohira M. A case of hereditary spherocytosis with *ANK1* mutation and *SLC4A1* variant with persistent severe anemia. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) . 日本小児血液・がん学会雑誌 2019;56:280.
- 37) Hagiwara S, Wang Y, Kobayashi H, Kato Y, Tanaka N, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Yoshinaga K, Shiseki M, Kanno H, Tanaka J. Ex-vivo expanded NK cell therapy combined with Elotuzumab for MRD after autologous stem cell transplantation: A Phase I/ II clinical trial in progress. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド) .
- 38) 菅野仁. (特別講演) 先天性溶血性貧血～新生児期における鑑別診断の重要性. **第125回東京新生児研究会** (2019年9月, 東京) .

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

### 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、まれながら、その重篤な症状と診断治療法の確立の遅れから特に小児の临床上重大な問題となっている。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、分子診断結果を臨床現場にフィードバックし、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た。

### B. 研究方法

日本各地の臨床家から送られたFAを疑われた患者サンプルからゲノムを分離し、必要に応じて、日本人FA患者で高頻度であることが判明している変異であるFANCA遺伝子c.2546delC、FANCG遺伝子c.307+1G>Cとc.1066C>Tについて、ゲノムPCRとサンガーシーケンスによる分子診断を施行した。また、患者によっては、我々が発見したFA類似症状を示すAldehyde Degradation Deficiency症候群を疑って、同じく既知のADH5変異4種をPCRとシーケンスで検索した。ALDH2遺伝子型は、愛知がんセンターの松尾恵太郎博士から恵与された試薬を用いたTaqman PCR法によって決定した。

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

① 2019年度に4症例、2020年度に5症例、2021年度に2例のFA症例を検索し、FANCA、ないしFANCGの遺伝子変異を同定した。さらにFAの表現型に大きな影響を与えることが我々の過去データから判明しているALDH2について、遺伝子型を検索した。  
② インド人のFA症例の遺伝子変異検索を行い、その結果をまとめてHuman Mutation誌に発表した。他のエスニック集団では稀であるFANCL変異c.1092G>Aがインド・パキスタン由来のFA患者では高頻度に認められ、このエスニック集団特異的なファンダー変異と考えられた。  
③ 放射線生物研究センター名誉教授の佐々木正夫博士がかつて発見された姉妹染色分体交換（SCE）頻度の高い小児再生不良性貧血患者サンプルから、アルデヒド分解酵素であるADH5とALDH2の変異を同定した。前者はbiallelic、後者はheterozygousであった。患者細胞からiPS細胞を作成するなどの検討結果、これらの遺伝子異常がSCEの頻度を高め、骨髄への分化中に高頻度のDNA損傷をもたらし、ひいては造血不全と発症されることが判明した。造血分化中のエピゲノムリプログラミングが脱メチル化反応によってホルムアルデヒド産生を引き起こしていることが想定され、FAの病態へも重要な示唆を与える発見となった。これらの結果をまとめ、メカニズムを検討した内容を含めて論文報告した。

### D. 考察

我々は、日本人FA患者の遺伝子変異探索を継続してきており、すでに117例の結果をまとめて発表した（Mori et al. Haematologica 2019）。今回の報告

書におけるFA症例の解析については、その後新規の症例の追加ということになる。遺伝子変異の確定によって、より確実な診断とさらに集積した症例の臨床経過の追跡によって日本人FA患者の臨床像が明確化し、診断治療の最適化に資することを期待している。

このような解析を積み重ねることで、我々は新規の、しかしFAに類似した疾患であるADH5/ALDH2欠損症（現在我々は、この疾患をAldehyde Degradation Deficiency Syndrome, ADDSと呼ぶことを提唱している）を同定することができた。実際、臨床所見でFAと考えられ、解析を依頼された一例が、検索の結果、ADDSであった。この新規疾患は、FAと症状は類似しているが、DNA修復欠損はないため、MMCによる染色体脆弱化試験は正常である。この発見を切り口に、FA病態についても新たな治療法の検討が可能となるかもしれない。また今後、基礎的な研究のみならず、日本人ADD症候群の疫学をさらに明らかにすることが重要である。まだ確定した症例数も少なく、多数の症例を同定して、臨床像を明確にする努力が必要である。その成果に基づいた診断基準やマネジメントガイドラインの策定が将来の目標である。

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

## E. 結論

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、FAに限ったことではないが、国のレベルで遺伝性疾患のデータとサンプルのRepository体制を整えることが必須と思われる。

## 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, 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.
- 5) 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.
- 6) 牟安峰, 高田穰. iPS 細胞を用いたファンコニ貧血研究の新展開 (解説) . *血液内科* 2021;83(6):824-829.
- 7) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraiishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two aldehyde clearance systems are essential to prevent lethal formaldehyde accumulation in

- mice and humans. **Mol Cell.** 2020 Dec 17;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. PMID: 33147438.
- 8) Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. **J Radiat Res.** 2021;62(1):25-33. doi: 10.1093/jrr/rraa095. PMID: 33009557.
  - 9) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobock AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **Blood** 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782. PMID: 32735670.
  - 10) Nakano T, Shoukamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. **PLoS One** 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020. PMID: 32589683.
  - 11) Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. **Oncogenesis** 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4. PMID: 32541651.
  - 12) 望月綾子, 高田穰. 【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近の研究展開 Recent advances on the molecular function exerted by Fanconi anemia genes. **医学のあゆみ** 2021;274(12):1181-1188.
  - 13) Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A. DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling. **Genome Instability & Disease** 2020;1(4):155-171.
  - 14) Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Branzei D. SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability. **EMBO Rep.** 2020 Feb 5;21(2):e48222. doi: 10.15252/embr.201948222.
  - 15) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Human Mutat.** 2020 Jan;41(1):122-128.
  - 16) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica.** 2019 Oct;104(10):1962-1973.
  - 17) Okamoto Y, Hejna J, Takata M. Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia. **J Biochem.** 2019 Jun 1;165(6):465-470.
  - 18) 勝木陽子, 高田穰. 複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム. **遺伝子医学** 2019;30:69-75.
  - 19) 森美奈子, 岡本祐介, 高田穰. 【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩 update】ファンconi貧血の分子病態. **血液内科** 2019;79(2):140-146.
  - 20) 森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰. Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 第 80 回日本血液学会学術集会 Symposium 5 . **臨床血液** 2019;60(6):691-701.

2. 学会発表
  - 1) 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) .
  - 2) 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) ) .
  - 3) 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) .
  - 4) 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) .
  - 5) 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のエピ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) .
  - 6) 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) .
  - 7) 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) .
  - 8) Okamoto Y, Abe M, Anfeng M, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobbeck A, Bielinsky AK, Takata M. Loss of *SLFN11* gene expression rescues the Fanconi anemia phenotype by stabilizing stalled replication forks. **2020 Fanconi Anemia Research Fund** (2020年9月15日-17日, Virtual Scientific Symposia) .
  - 9) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Aldehyde clearance by ADH5 and ALDH2 is essential for human hematopoiesis. **2020 National Taiwan University-Kyoto University-Tsukuba Virtual-Physical students mini-symposium on Cancer Biology and Medicine Program** (2020年12月19日, Invited) .
  - 10) Okamoto Y, Yasuko T, L.Mochizuki A, Abe M, Takata M. (ワークショップ「DNA複製ストレスによるゲノムの不都合な進化と細胞運命の選択」) Disruption of S+DN11 prevents stalled fork degradation and results in phenotypic reversal in Fanconi anemia cells. **第42回日本分子生物学会** (2019年12月3日-6日, 福岡) .
  - 11) Takata M. (招待講演) SLFN11 sensitizes cells to DNA damage via degradation of the stalled replication forks. **3rd International Symposium of Radiation therapeutics and Biology** (2019年11月29日-30日, 中国) .
  - 12) 高田穰. (シンポジウム5 ゲノム変異の分子メカニズム) 変異原除去不全による新規ゲノム不安定性疾患の同定と解析. **6th Asian Congress on Environmental Mutagens and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (ACEM/JEMS 2019)** (2019年11月18日-20日, 東京) .
  - 13) Katsuki Y, Abe M, Takata M. (Workshop “New insights into mechanisms of DNA double strand break repair for comprehensive understanding in radiatio biology.”) Elucidation of the ubiquitination pathway mediating recruitment of

- SLX4 during ICL repair. 日本放射線影響学会第 62 回大会 (2019 年 11 月 14 日-16 日, 京都) .
- 14) Nishi R, Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (一般口演セッション”DNA damage and repair“) Regulatory mechanisms resolving DNA double strand break induced R-loop. DNA 二重鎖切断によって誘発される R-loop 解消メカニズムの解析. 日本放射線影響学会第 62 回大会 (2019 年 11 月 14 日-16 日, 京都) .
- 15) 高田 穰. (シンポジウム “Strategies for identification and prevention of cancer high risk group-borderless approach encompassing monogenic and multifactorial diseases”) がんのハイリスク群の捕捉と予防戦略 - 単一遺伝子疾患から多因子疾患までを包含するボーダーレスなアプローチ. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019 年 9 月 26 日-28 日, 京都) .
- 16) Nishi R, Matsui M, Kimura Y, Abe M, Sakasai R, Kajita S, Torii W, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M. (シンポジウム) Homologous recombination repair regulated by nuclear speckles. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019 年 9 月 26 日-28 日, 京都) .
- 17) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. 名古屋大学 大学院基盤医学特論 **Cancer Science Course** (2019 年 5 月 21 日, 名古屋) .
- 18) Takata M. (招待講演) Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. 京都大学大学院医学研究科腫瘍学コース (2019 年 6 月 20 日, 京都) .
- 19) Takata M. Endogenous DNA damage as revealed by studying Fanconi anemia. **The 2<sup>nd</sup> NO-Age Symposium on “Genomic instability in human brain** (2019 年 6 月 12 日, ノルウェー・オスロ) .
- 20) 高田 穰. ゲノム不安定性疾患であるファンコニ貧血と関連病態の原因遺伝子探索. 第 21 回生命科学研究所シンポジウム (2019 年 7 月 4 日, 京都) .

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

### 小児造血不全症における遺伝性素因に基づく治療選択の検討

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： 小児造血不全症は先天性および後天性に分類される。いずれも血液学的根治として造血細胞移植が選択肢となるが、治療関連毒性や晩期合併症のリスクが異なるため鑑別が重要である。遺伝学的に先天性骨髄不全症と診断した 16 名に対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植を行い、有効性・安全性を検討した。先天性角化不全症は移植成績が不良であり、移植適応・前処置法の更なる検討の必要性が示唆された。Fanconi 貧血、Diamond-Blackfan 貧血、先天性無巨核球形血小板減少症では比較的良好な成績が得られたが、長期的な観察が不十分であり、長期フォローアップ成績を含めた至適前処置の検討が必要である。小児再生不良性貧血におけるエルトロンボパグ使用例では、clonal evolution を来した症例はなく比較的安全に使用できたが、1 名で骨髄線維症を発症しており、小児適応や使用時期については更なる検討が必要である。

#### A. 研究目的

小児造血不全症は先天性および後天性に分類される。先天性骨髄不全症は、骨髄不全のみならず、身体奇形や腸管病変など多臓器にわたり症状を来す全身性疾患である。稀少疾患ではあるが、疾患概念の普及および遺伝子解析技術の進歩から年々診断される患者数が増加傾向にある。簡便な診断法はなく、臨床症状と検査成績に遺伝子検査を組み合わせで診断する。後天性骨髄不全症の代表的疾患は再生不良性貧血（AA）であり、診断と治療選択において先天性骨髄不全症の鑑別が重要である。いずれの疾患でも血液学的根治の治療として造血細胞移植が選択肢となるが、特に先天性骨髄不全症では治療関連毒性やがん素因の観点から、正確に診断をつけることが長期フォローアップの観点でも大切である。AAの治療として、造血細胞移植以外に成人領域ではトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ）の有効性が示されているが、小児領域での安全性・有効性は確立されていない。今回、先

天性骨髄不全症における造血細胞移植例や再生不良性貧血におけるエルトロンボパグ使用例を集積し、小児造血不全症における治療選択を検討した。

#### B. 研究方法

先天性骨髄不全症症例は、2012年4月から2022年3月までの10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。エルトロンボパグを使用した後天性造血不全症例は、対象期間を2017年8月から2019年12月とし、アンケート法による全国調査に回答があり、先天性骨髄不全症を除く小児例を対象とした。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、原因遺伝子解析はかずさDNA研究所 小原收先生、弘前大学 伊藤悦朗先生、照井君典先生、名古屋大学 村松秀城先生、国立成育医療研究センター 石黒精先生のご協力を得て行った。DBAスクリーニングの赤血球酵素活性測定は、東京女子医科大学 菅野仁先生、テロ

メア長・FANCD2モノユビキチン化の評価は名古屋大学小児科の協力を得た。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は倫理委員会の承認を受け、対象患者とその家族より同意書を取得し、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

先天性骨髄不全症は、Fanconi貧血 (FA)、先天性角化不全症 (DKC)、Diamond-Blackfan貧血 (DBA)、先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) の4疾患計16名を対象とした。

FA患者は4名が対象であり、3名は汎血球減少と身体徴候から早期に診断されたが、1名は身体徴候に乏しく、11歳時に同疾患と診断された。原因遺伝子は3名がFANCA遺伝子、1名がFANCG遺伝子であった。全例にFLU/CY/TLI/rATGを前処置とした非血縁者間骨髄移植を行った。全例で完全キメラを得て、重篤な治療関連毒性は認めなかった。移植後観察期間の中央値は48か月 (範囲: 38-95か月) で、全例生存しており、悪性腫瘍の合併例はない。1名で遷延する低ガンマグロブリン血症を認め、免疫グロブリン定期補充療法を継続している。

DKC患者は4名が対象であり、血球減少、免疫不全症、身体徴候から3名がHoyeraal-Hreidarsson症候群 (HHS)、1名がRevesz症候群 (RS) と診断された。原因遺伝子は2名がRTEL1遺伝子、1名がDKC1遺伝子、1名がTINF2遺伝子であった。HHSの3名は免疫不全症と造血不全症をRSの1名は造血不全症を移植適応とした。いずれもFLU/CY/rATGをベースとした強度減弱前処置を用い、非血縁骨髄を移植源とする症例はTLIを追加した。HHSの3名は全例死亡し、1名は血栓性微小血管閉塞症の合併により移植後早期に死亡した。2名は完全キメラを得たが、治療抵抗性の腸管GVHDにより移植後1年以内に死亡した。RSの1名は血縁者間骨髄移植後に完全キメラを得たが、移植後41か月時に肺動静脈瘻に起因する脳膿瘍を合併した。生体肺移植により救命され、移植後61か月経過し生存している。

DBA患者は7名が対象であり、赤芽球癆と身体徴候から診断された。全例で赤血球酵素活性は、eADA活性および還元型グルタチオン濃度からDBA型を示した。原因遺伝子は5名がRPS19遺伝子、1名がRPL5遺伝子、1名がRPS26遺伝子であった。前処置

としては、6名で用量調整BU/FLUレジメン、1名でFLU/MEL/TBIレジメンを用いた。FLU/MEL/TBIレジメンを用いた症例は輸血依存期間も長く、16歳で比較的年齢も高かったが、MDS合併もあり、両親と協議の結果、造血細胞移植の方針とした。用量調整BUレジメンを用いた6名のうち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。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。FLU/MEL/TBIレジメンを用いた1名は完全キメラを得たが、慢性GVHDとして肺障害を合併し、移植後15か月で死亡した。

CAMT患者は1名が対象であり、乳児期発症の治療抵抗性の血小板減少症、骨髄中の巨核球数減少、血清トロンボポエチン値上昇から同疾患が疑われた。遺伝子解析でMPL遺伝子変異を同定し診断された。2歳時に用量調整BU/FLUレジメンを用いて血縁者間骨髄移植を行った。完全キメラを得て、重篤な治療関連毒性は認めなかった。移植後観察期間は22か月で、晩期合併症は認めていない。

小児AA患者でエルトロンボパグを使用した症例は27名であった。開始時年齢の中央値は9歳 (範囲: 1.5-14歳)、観察期間の中央値は14か月 (範囲: 2-60か月) であった。病型は特発性が81%、肝炎関連が11%であった。85%の症例が免疫抑制療法に抵抗性のために使用された。治療反応率は、エルトロンボパグ開始後3か月、6か月、12か月の時点でそれぞれ56%、57%、60%であった。完全奏功のためエルトロンボパグを中止できた症例が4名あり、うち2名は特発性の症例でいずれも10歳未満の年少児であった。有害事象としてはビリルビン上昇が22%と最も多くみられた。重篤な合併症として、1名でエルトロンボパグ使用中に骨髄線維症を発症したが、造血細胞移植により血液学的寛解が得られた。Clonal evolutionを来した症例はなかった。

### D. 考察

先天性骨髄不全症はがん素因や身体徴候に伴う臓器合併症発症リスクが高いことから造血細胞移



植に用いる前処置強度は低減することが望ましい。前処置強度の低減によりFA、DBA、CAMTの症例ではほとんどの症例で重篤な治療関連毒性なく完全キメラを得た。一方で、DKC患者では前処置強度の低減にも関わらず、全例で重度の移植後合併症を来し、他の疾患に比べ移植成績は不良であった。また、DKC以外の症例も移植後観察期間は短期間であり、長期的な安全性はまだ確認されておらず、悪性腫瘍など晩期合併症の発症に留意した慎重なフォローアップが重要である。

小児再生不良性貧血に対するエルトロンボパグの使用報告は限られる。本邦での使用例では重篤な合併症として骨髄線維症を1名で認めたが、その他の症例では比較的 safely に使用できていた。少数ながら年少児で造血細胞移植を回避できた症例もあり、エルトロンボパグの使用時期など今後の検討課題である。

## E. 結論

先天性骨髄不全症は全身性疾患であり、疾患および個々の症例毎に移植適応の慎重な検討が必要であり、治療関連毒性と長期フォローアップ成績を考慮した至適前処置の確立が必要である。がん素因のあるこれらの稀少疾患患者に対して、正確な診断と症例毎の細やかな臨床経過の蓄積が望まれる。後天性造血不全症の代表である再生不良性貧血においては安全性・有効性を検証し、エルトロンボパグの適応や使用時期について検討する上で更なる症例の蓄積が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanazaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant.** 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 multiple 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.
- 9) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y,

- Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42.
- 10) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 11) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 12) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 13) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血-遺伝子診断の臨床的意義-. **臨床血液** 2020;61(5):484-490.
- 14) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S. Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants. **Front Pediatr.** 2019;7:183. doi: 10.3389/fped.2019.00183.
- 15) Kohara H, Utsukisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induce pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019 May;73:25-37.e8.
- 16) Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S. Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. **J Clin Immunol.** 2019;39(3):264-266.
- 17) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S. Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Int J Hematol.** 2020; 111(1):131-136.
- 18) Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S. Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Mar;66(3):e27529. doi: 10.1002/pbc.27529.
- 19) Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S. Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. **Pediatr Neonatol.** 2019;60(4):382-338.
- 20) 江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一. 【内分泌症候群（第3版）-その他の内分泌疾患を含めて-】XI. 低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群 7. Fanconi貧血. **別冊内分泌症候群IV** 2019:430-434.
- 21) 石村匡崇, 大賀正一. 先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因. **臨床血液** 2019;60(6):702-707.
2. 学会発表
- 1) 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/フルダラピン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, 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) ) .
- 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) ) .
- 6) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植: Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症の予後と課題. **第11回日本血液学会九州地方会** (2021年3月13日, Web開催) .
- 7) 江口克秀, 石村匡崇, 大賀正一. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndrome in Japan. **第27回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2020年11月8日, Web開催) .
- 8) Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome KI, Ohga S. Epstein-Barr virus related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and chronic active Epstein-Barr virus infection with SH2D1A/XIAP Hypomorphic gene variants. **The 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)** (2019年9月7日-11日, インドネシア・マナド) .
- 9) Eguchi K. Systemic EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP

hypomorphic gene variants. **The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology** (2019年10月11日-13日, 東京) .

- 10) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 矢田裕太郎, 幸伏寛和, 園田素史, 江口啓意, 古賀大介, 山田愛, 木下真理子, 西眞範, 野村優子, 盛武浩, 大賀正一. Limited observation of eltrombopag therapy for aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood. **第26回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2019年6月1日, 名古屋) .
- 11) 園田素史, 石村匡崇, 江口克秀, 市山正子, 藤吉順子, 井上普介, 落合正行, 金城唯宗, 高畑靖, 大賀正一. 新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 $\alpha$ 0-サラセミア症例に対する造血細胞移植. **第29回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会** (2019年6月7日-8日, 名古屋) .
- 12) 江口克秀, 石村匡崇, 白石暁, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 古賀友紀, 大賀正一. 非腫瘍性疾患に対する造血細胞移植～九州大学小児科での10年間の検討～. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) .
- 13) 大賀正一. 造血・免疫不全症に対する細胞療法. **第47回千葉基礎臨床免疫セミナー** (2019年11月29日, 千葉) .

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

## DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 照井君典（弘前大学大学院医学研究科小児科学 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。令和元年度～令和 3 年度の本研究期間内に、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 53 例中 20 例（38%）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、138 例（55.4%）に原因となる RP 遺伝子変異および 3 例（1.2%）に *GATA1* 遺伝子変異を見出した。これまでのデータをもとに、DBA の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂を行い、令和 3 年度に日本小児血液・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、正確な先天性造血不全症候群の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。

### B. 研究方法

最初に、DBAで遺伝子変異が報告されている12種類のRP遺伝子（*RPS7*、*RPS10*、*RPS17*、*RPS19*、*RPS24*、*RPS26*、*RPS27*、*RPL5*、*RPL11*、*RPL26*、*RPL27*、*RPL35a*）と*GATA1*遺伝子、5q-症候群の原因遺伝子*RPS14*および我々が見出した新規骨髄不全症の原因遺伝子*TP53*について、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

令和元年度～令和3年度の本研究期間内に、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53例中20例（38%）に既報の遺伝子変異（*RPS19* 11例、*RPS26* 4例、*RPS17* 1例、*RPL5* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 2例）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、138例（55.4%）に原因となるRP遺伝子変異および3例（1.2%）に *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の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン」の改訂を行い、令和3年度に日本小児血液・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る。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については、AMED国土班と連携し、全ゲノムシーケンスを行う予定であり、新たな原因遺伝子の発見につながることを期待される。

本邦のDBAの長期予後については、全体像がまだ明らかではない。難病プラットフォームを用いた「先天性骨髄不全症レジストリ」を利用することにより、長期予後を含めた精度の高いデータベースの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。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<sup>V600E</sup>-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, 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.

- 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.
- 14) Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). **Pediatr Blood Cancer**. 2020 Dec;67(12):e28692. doi: 10.1002/pbc.28692.
- 15) Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Br J Haematol**. 2021 Apr;193(1):176-180. doi: 10.1111/bjh.16656.
- 16) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer**. 2020 Apr;67(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.
- 17) Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2020

- May;26(5):902-910. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.029.
- 18) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2020 Nov;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
- 19) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanazaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer.** 2020 Mar;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
- 20) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer.** 2020 Jan;67(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
- 21) Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T. Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Nov;66(11):e27942. doi: 10.1002/pbc.27942.
- 22) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci.** 2019 Oct;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
- 23) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019 Sep;8(11):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
- 24) Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E. Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion. **Pediatr Int.** 2019 Mar;61(3):315-317. doi: 10.1111/ped.13774.
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)).

- 4) Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito AM, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Etoposide, Cytarabine and Mitoxantrone- or Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Based Intensive Reinduction Chemotherapy Is Recommended for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: The Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R Study. **American Society of Hematology 62th Annual Meeting** (2020年12月5日-8日, Web開催)。(ポスター)。
- 5) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, Saito AM, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant GATA1 are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド)。(ポスター)。
- 6) Yamato G, Muramatsu H, Watanabe T, Deguchi T, Iwamoto S, Hasegawa D, Terui K, Ueda T, Yokosuka T, Toki T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe, K. Predictive factors of the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome: the JCCG study JPLSG TAM-10. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド)。(ポスター)。
- 7) Kudo K, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Terui K, Toki T, Ito E. BRAF V600E-positive precursors as molecular markers of bone marrow involvement in pediatric langerhans cell histiocytosis **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オーランド)。(ポスター)。
- 8) 伊藤悦朗, 照井君典, 土岐力. 新生児・乳児貧血のトピックス Diamond-Blackfan貧血の最近の知見. **第29回日本産婦人科・新生児血液学会** (2019年6月7日-8日, 名古屋) .日本産婦人科・新生児血液学会誌 2019;29(1): S11-S2.
- 9) 松岡正樹, 羽賀洋一, 高橋浩之, 村松秀城, 土岐力, 照井君典, 伊藤悦朗, 小原明. 5歳で顕性化して遺伝子診断した橈尺骨癒合症を伴うDBA男児. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢) . 日本小児科学会雑誌 2019;123(2):491.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



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

## 遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の確認法の確立と新たな原因遺伝子の探索

研究分担者 古山和道（岩手医科大学生化学講座分子医化学分野 教授）

研究要旨： 遺伝性鉄芽球性貧血では複数の原因遺伝子とその変異が報告されているが、実際に遺伝子型と表現型の直接的な関連を確認する方法は確立されていなかった。このため、1年目にはゲノム編集技術を用いて培養細胞の遺伝子に変異を導入し、実際に環状鉄芽球が観察されるかどうかを確認した。一方、エクソーム解析でも原因遺伝子が不明な患者が少なくないことから、2、3年目には原因遺伝子となりうるような新たな遺伝子の探索を試みた。

### A. 研究目的

遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子としてはALAS2、SLC25A38、ABCB7などの複数の遺伝子とその変異が報告されている。しかしながら、それらの遺伝子の変異が実際に環状鉄芽球を形成する原因となりうるか否かを明らかにする方法は報告されていなかった。このため、1年目にはゲノム編集技術を用いて赤芽球系培養細胞の遺伝子に変異を導入し、環状鉄芽球が観察されるかどうかの検討を行った。また、遺伝性鉄芽球性貧血患者の中にはエクソーム解析を実施しても原因遺伝子が明らかではない患者も少なくない。このことから、未知の原因遺伝子が存在することを想定し、2、3年目にはそのような遺伝子の同定を試みた。

1年目の研究によりALAS2タンパク質の発現低下が遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが明らかとなったので、ALAS2タンパク質と複合体を形成し、ALAS2タンパク質の機能を調節する分子をコードする遺伝子は新たな原因遺伝子となりうるものと推定された。このため、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定し、その機能を明らかにすることを目的として実験を行なった。

### B. 研究方法

1年目には遺伝子型と表現型との関連を明らかにすることを目的に、ゲノム編集技術の1つであるCRISPR/Cas9システムを用いて、ヒト臍帯血由来の赤芽球系培養細胞であるHUDEP2細胞のALAS2遺伝子の赤芽球特異的エンハンサー領域に機能欠失型変異を導入した。野生型HUDEP2細胞とALAS2

遺伝子の発現が低下したHUDEP2細胞（HA2low）をそれぞれ分化誘導することにより、遺伝性鉄芽球性貧血の特徴である環状鉄芽球が観察されるかどうかを観察した。

2・3年目には未知の遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子を同定することを目的として、ドキシサイクリン（Dox）により特定の外来遺伝子の発現を調節できるFlp-In T-Rex293細胞（FT293細胞）でFlag-tagを付与したALAS2タンパク質（ALAS2F）を強制発現した後に非変性条件下で抗FLAG抗体を用いて免疫沈降法にてALAS2タンパク質を精製し、質量分析装置を用いてALAS2Fタンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定した。それらのタンパク質の中からALAS2タンパク質の機能を調節する可能性のある分子としてHSPA9タンパク質を選択し、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

1年目には、まず本邦で原因遺伝子として報告されることが最も多いALAS2遺伝子に着目し、赤芽球系培養細胞のALAS2遺伝子の第一イントロンに存在する赤芽球特異的エンハンサーに変異を導入することによりALAS2遺伝子の発現を抑制し、環状鉄

芽球が観察されるか観察した。ALAS2遺伝子はX染色体上に存在するため、ALAS2遺伝子の変異による鉄芽球性貧血は伴性劣性遺伝の遺伝形式をとるX染色体連鎖鉄芽球性貧血 (XLSA) として知られている。K562細胞は慢性骨髄性白血病を発症した女性由来の培養細胞で、特定の試薬を培養液に添加することによりヘモグロビン合成が刺激されることが知られている。まず、CRISPR/Cas9システムを用いてX染色体の両方のアレルの第一イントロンのエンハンサー部位に変異が導入されたクローン [KA2low細胞] を選択し、さらなる解析を行った。その結果、KA2low細胞は野生型K562細胞に比べてALAS2 mRNA の発現量が低く、ヘモグロビン合成能も低下していた。また、その差は分化誘導後にも認められたが、K562細胞は分化誘導後も脱核は観察されず、また野生型、変異型、分化誘導前後のいずれの細胞においても環状鉄芽球は観察されなかった。

次に非腫瘍性の赤芽球系培養細胞株で、臍帯血幹細胞に由来するHUDEP2細胞を用いて同様の検討を行った。HUDEP2細胞も女性由来の細胞であるためX染色体の両方のアレルに変異が挿入されなければ表現型が観察されない可能性が高い。CRISPR/Cas9システムを用いてALAS2遺伝子の第一イントロンのエンハンサー部位に変異を導入し、両方のアレルに変異が導入されているクローン [HA2low細胞] を選択した。HA2low細胞では野生型細胞に比べてALAS2 mRNAの発現量が低下し、ヘモグロビン合成能も低下していることを確認した。HA2low細胞を分化誘導すると野生型細胞と同様に一部の細胞は脱核するまで分化が進み、さらに分化誘導後のHA2low細胞では環状鉄芽球が多数観察された。これらの結果から、エンハンサー領域の変異によるALAS2遺伝子の発現低下が遺伝性鉄芽球性貧血の直接の発症原因となることは明らかであると思われた。さらにALAS2遺伝子以外にも、原因遺伝子として報告のある他の遺伝子について、HUDEP2細胞の両方のアレルにフレームシフト変異を導入したところ、やはり分化誘導に伴い環状鉄芽球が観察されることを確認した。(令和4年3月末の時点で未報告)

1年目の結果からALAS2タンパク質の機能低下が遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが明らかとなったので、2、3年目にはALAS2タンパク質と複合

体を形成しALAS2タンパク質の機能を調節するタンパク質を同定することを試みた。その結果、複数のタンパク質がALAS2タンパク質と複合体を形成することが明らかとなった。そのうち、ALAS2タンパク質と同じくミトコンドリアのマトリクスに局在するタンパク質として興味深かったのは、CLPXタンパク質で、既に我々がALAS1タンパク質 (ALAS2のアイソザイム) のヘム依存性分解を制御する分子として報告したプロテアーゼClpXPの基質認識に関与する分子である。また、それ以外の興味深い分子として、HSPA9 (Grp75) が同定された。HSPA9はミトコンドリアマトリクスに局在するシャペロンタンパク質で、HSP70に分類される。HSPA9タンパク質の機能低下は間接的にALAS2 mRNAの翻訳を抑制することにより遺伝性鉄芽球性貧血の原因となることが知られていたが、タンパク質同士が直接相互作用することは報告されていなかった。そこでHSPA9タンパク質がALAS2タンパク質の機能の発現にどのように関与するかを検討した。

ALAS2Fを発現するFT293細胞にHSPA9の発現を抑制するsiRNAを導入し、あるいはHSPA9の特異的な阻害剤として知られるMKT-077を培養液中に添加することによりその機能を抑制し、ALAS2Fタンパク質の発現がどのように変化するか観察した。また、HSPA9タンパク質の機能欠失は鉄-硫黄クラスターの合成低下を介してアコニターゼをIron Regulatory Protein 1 (IRP1) に変換して、ALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIron Responsive Element (IRE) に結合させることによりALAS2 mRNAの翻訳を抑制することが知られているので、IREを欠失したALAS2 cDNA (ALAS2ΔIRE) を作成して発現させ、翻訳レベルでの制御を受けない条件でのsiRNAや阻害剤の効果も検討した。その結果、siRNAでHSPA9の発現を低下させた場合も、あるいはMKT-077でHSPA9の機能を抑制した場合のいずれにおいてもALAS2Fタンパク質の発現量は低下した。また、LAS2ΔIREからALAS2Fタンパク質を発現させた場合にも同様の効果が認められた。これらのことから、HSPA9の機能は鉄-硫黄クラスターの合成を介してALAS2 mRNAの翻訳を調節するのみならず、タンパク質レベルでALAS2タンパク質と結合することによりシャペロンタンパク質としてALAS2タンパク質の安定性に寄与するものと

考えられた。

#### D. 考察

1年目の結果より、同様の遺伝子変異を導入した場合でも、K562細胞では観察できなかった環状鉄芽球が、HUDEP2細胞では観察が可能であった。K562細胞が分化誘導後でも増殖が衰えないのに対し、HUDEP2細胞では分化に伴い増殖能は極端に低下しており、赤芽球の生理的な分化に近いような印象であった。これらの点が表現型の違いに与える影響は大きいように思われる。その点を考慮すると、疾患モデル細胞の樹立を目的とする場合には非腫瘍性の培養細胞を用いることがより現実的な選択肢であると思われた。

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

一方で、新たな原因遺伝子を同定するためにはすでに原因となることが明らかなタンパク質の機能を調節するタンパク質を同定することも有用であると考えられる。そのような目的でALAS2タンパク質と結合し複合体を形成するタンパク質を探索する試みを行った。特定のタンパク質と複合体を形成するタンパク質の網羅的な同定は、質量分析装置を利用することにより可能である。実際、質量分析装置を用いた今回の検討により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を複数同定することが可能であり、そのうちの1つは既に遺伝性鉄芽球性貧血の原因として報告されている分子（HSPA9）であった。このことは、質量分析装置を用いた解析

により未知の原因遺伝子を同定するアプローチの可能性を示唆するものと考えている。また、既知の原因遺伝子が同定された場合でも、既に推定されていたものとは異なるメカニズムが発症に関与している可能性を示唆したことも大変に興味深い。

#### E. 結論

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

また、質量分析装置を用いた解析により、ALAS2タンパク質のミトコンドリア内における分解と安定化に関与する可能性があるタンパク質としてHSPA9タンパク質を同定した。さらに、HSPA9タンパク質の機能欠失はIRE-IRPシステムを介して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タンパク質の安定性の維持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, 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, 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 (ハイブリット開催)).
- 4) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道. LC-MSによるミトコンドリアマトリクスアプロテアーゼClpXPおよびLONP1の基質探索・同定. **第93回日本生化学大会** (2020年9月14日-16日, Web開催).
- 5) 久保田美子, 金子桐子, 鈴木亘, Kamata Costantine Chasama, 古山和道. ミトコンドリア内ヘム依存的ALAS1分解の調節機構. **第92回日本生化学大会** (2019年9月18日-20日, 横浜).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

## CDAのデータ管理，診断基準の確立

研究分担者 多賀 崇（滋賀医科大学小児科 准教授）

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

分担研究者（多賀）が以前行ったCDAの全国調査

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

このような情報発信のためと思われるが、CDA疑いの症例に関しての相談が全国からあり、メールや直接面談するなどして対応、遺伝子検査などの確定診断を推奨、もしくは実施した。

### D. 考察

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行っているが、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る。診療ガイドラインなどを中心に本疾患の啓蒙、情報発信を続けるとともに、詳細な調査・研究の継続も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体制と治療方針の構築が必要である。また、欧州に引き続き、本邦でのCDAに対する造血幹細胞移植状況の把握と報告も必要である。

## E. 結論

CDAに関し、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体制と治療方針を確立する必要がある。

## F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 真部淳, 神谷尚弘, 長谷川大輔, 多賀崇. Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド令和1年改訂版, 特発性造血障害疾患の診療参照ガイド: 令和元年度改訂版 303-311, 2020.
  - 2) 真部淳, 神谷尚弘, 長谷川大輔, 多賀崇. Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド, 特発性造血障害疾患の診療参照ガイド: 平成28年度改訂版237-244, 2019.
  - 3) Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Yamato G, Shiraishi Y, Matsuo H, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kaburagi T, Takeuchi M, Ohki K, Sanada M, Okubo J, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia. **Blood Adv.** 2019 Oct 22;3(20): 3157-3169. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000404.
  - 4) Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Moriya-Saito A, Tomizawa D, Taga T,

Adachi S, Horibe K, Imamura T. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Br J Haematol.** 2019 Nov;187(3):372-376. doi: 10.1111/bjh.16080.

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： International Union of Immunological Societies（2019年）の原発性免疫不全症分類で、食細胞の数と機能異常として、先天性好中球減少症（Congenital neutropenia, CN）19疾患が分類されており、その中に5疾患の重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）が含まれている<sup>1,2)</sup>。SCNは重症慢性好中球減少症、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おり、造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。MDS/AML移行における前段階でのリスク因子が少しずつ同定されつつあるので、造血幹細胞移植の適応を含め、ガイドラインの改訂が必要と思われる。

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

これまでの本邦症例の臨床的解析と遺伝子解析を継続的に施行し、検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は所属施設の倫理委員会への承認のもと、主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で行う。

### C. 研究結果

#### 1. 重症度

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

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

G-CSF反応不良症例や長期投与症例では、定期

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

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

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

## 2. 治療

1) 感染症対策が重要であり, Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の定期的投与必要であれば抗真菌薬投与, 歯科医による口腔ケアは必須である。G-CSF 投与で約 90%の患者では好中球増加が認められるので, 感染症のコントロールが可能である。ただし, 長期間の G-CSF 投与, 特に高用量 ( $8\mu\text{g}/\text{kg}$  以上) の場合に MDS/AML への進展が高率に認められるので経時的な注意が必要である。SCN での G-CSF 使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。後天的 *CFS3R* の切断変異 (特に *CSF3R-T618I*) は加齢ならびに G-CSF の長期投与で認められ, クロウン性造血の一因として, 造血器腫瘍の発生母地となる。この状態に付加的遺伝子変異が認められると高率に造血器腫瘍 (MDS/AML) への移行が起こる。SCN の場合には *RUNX1 ASXL1* 変異により, MDS/AML への移行が示されている。クロウン性造血が同定された場合に, どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか確定したものはない。

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

## 3. 予後

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で, 感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で, 投与量を  $8\mu\text{g}/\text{kg}$  未満と以上に区分すると, 前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%, MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方, 後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%, MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症

例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと, 好中球の回復はほとんど認められないことから, 造血細胞移植の継続が必要となるので, ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。

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

## D. 考察

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

## E. 結論

症例集積とその臨床経過の解析から, 重症度を中心に先天性骨髄不全症の診断ガイドラインにおける重症先天性好中球減少症の改訂を行った。

## 参考文献

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD,



Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan K: Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40:24-64.

- 2) Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan K, Tangye SG: Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40:66-81.
- 3) Skokova J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K: Severe congenital neutropenia. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3:17032.
- 4) Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congen neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 2019;26:34-40.

## 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- $\gamma$ . *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.
- 6) Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):1163-1168. doi: 10.1038/s41375-019-0626-2. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732719.
- 7) Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. *J Clin Immunol*. 2020 Nov;40(8):1065-1081. doi: 10.1007/s10875-020-00847-x. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852681.
- 8) Nishimura S, Kobayashi Y, Ohnishi H, Moriya K, Tsumura M, Sakata S, Mizoguchi Y, Takada H, Kato Z, Sancho-Shimizu V, Picard C, Irani SR, Ohara O, Casanova JL, Puel A, Ishikawa N, Okada S, Kobayashi M. IRAK4 Deficiency Presenting with Anti-NMDAR Encephalitis and HHV6

- Reactivation. **J Clin Immunol.** 2021 Jan;41(1):125-135. doi:10.1007/s10875-020-00885-5. PMID: 33083971.
- 9) Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. **Front Immunol.** 2020 Jul 29;11:1617. doi:10.3389/fimmu.2020.01617. PMID: 32849547. PMCID: PMC7403177.
  - 10) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice. **Int Immunol.** 2020 Apr 12;32(4):259-272. doi: 10.1093/intimm/dxz079. PMID:31867619.
  - 11) Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S. Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations. **Int Immunol.** 2020 Sep 30;32(10):663-671. doi: 10.1093/intimm/dxaa043. PMID:32603428.
  - 12) Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A. Disseminated *Aspergillus siamensis* infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease. **Rinsho Ketsueki** 2020;61(4):327-333. doi: 10.11406/rinketsu.61.327.
  - 13) Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M. Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus. **Int J Hematol.** 2020;113(2): 302-307. doi: 10.1007/s12185-020-03004-7.
  - 14) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood cell transfusiondependent pyruvate kinase deficiency anemia. **Hematol Rep.** 2020;12(1):8305. doi: 10.4081/hr.2020.8305.
  - 15) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1(ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS One.** 2020;15(4):e0230665. doi: 10.1371/journal.pone.0230665.
  - 16) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol.** 2020 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
  - 17) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol.** 2019 Apr;109(4):491-498. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5.
  - 18) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based

reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant.** 2019 Aug;54(8):1227-1236. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8.

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**(2022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**(2022年9月23日-25日, 仙台(Web開催)).
- 16) 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**(2022年9月23日-25日, 仙台(Web開催)).
- 17) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. A mouse model of human disease caused by gain-of-function STAT1 mutation. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-20, ベルギー・ブリュッセル).
- 18) Sakata S, Okada S, Matsubayashi T, Tamaura M, Tsumura M, Okano T, Imai K, Bustamante J, Morio T, Casanova JL, Kobayashi M. The first intronic mutations which caused autosomal recessive complete STAT1 deficiency. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-21日, ベルギー・ブリュッセル).
- 19) Mizoguchi Y, Hesse S, Linder M, Zietara N, Lyszkiewicz M, Liu Y, Tatematsu M, Grabowski P, Ahomaa K, Jeske Y, Hollizeck S, Rusha E, K Saito

M, Kobayashi M, Alizadeh Z, Pourpak Z, Iurian S, Rezaei N, Unal E, Drukker M, Walzog B, Hauck F, Rappsilber J, Christoph Klein. Defects in Signal Recognition Particle (SRP) Components Reveal an Essential and Non-Redundant Role for Granule Biogenesis and Differentiation of Neutrophil Granulocytes. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).

- 20) Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, Mizoguchi Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Pharmacokinetics of Extended Half-Life Factor VIII Products By myPKFiTR Is Useful for Personalized Treatment in Children with Severe Hemophilia A. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).
- 21) Matsumura R, Nishimura S, Mizoguchi Y, Miki M, Taniguchi M, Shimomura M, Karakawa S, Mochizuki S, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Bone Marrow Transplantation Using an Immunomyelosuppressive Conditioning in Patients with Severe Congenital Neutropenia: The Results of a Single-Institute. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).

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、今のところこ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*の両アリ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

- 1) 上村悠, 平川経晃, 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. **臨床血液** 2022;63(2):94-98.
- 2) 渡邊健一郎. 【脾臓症候群 (第3版) - その他の脾臓疾患を含めて - 】先天性脾病変 Shwachman-Diamond 症候群. **日本臨床 別冊 (脾臓症候群)** 2021年, 65-68.
- 3) Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T. Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors. **Sci Rep.** 2020 Sep 9;10(1):14859. doi: 10.1038/s41598-020-71844-8.
- 4) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群. **小児感染症学** 2020年, 708. 小児感染症学会編, 朝倉書店.

### 2. 学会発表

- 1) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群: 多臓器遺伝性疾患に対するアプローチ,

Shwachman-Diamond 症候群における骨髄不全と白血病発症. **第122回日本小児科学会学術集会** (2019年4月19日-21日, 金沢) .

- 2) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond 症候群に合併する MDS/AML. **第24回小児MDS治療研究会** (2019年6月2日, 名古屋) .

## 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（DKC）の遺伝子診断

研究分担者 山口博樹（日本医科大学血液内科 准教授）

研究要旨：先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita (DKC)）の診断は、網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的身体所見、テロメア長短縮、原因遺伝子変異の同定が重要である。近年、次世代シーケンサーによる変異解析技術が発展したため本邦の先天性骨髄不全症においても遺伝子変異検索が積極的に行われつつあり、診断が明確となった症例も多くある。しかし、DKCは重症型と考えられる Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) から軽症型の不全型 DKC までその病態や臨床像が多彩である。不全型 DKC の場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。

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

また、我々の次世代シーケンサーによる DKC の新規原因遺伝子の探索によって新規に *TEP1* 遺伝子変異が候補にあがった。*TEP1* 変異がテロメラーゼ活性の障害やテロメア長短縮をさせ DKC の発症の原因遺伝子であるかの機能解析を行った。さらに、新規 DKC の原因遺伝子変異であり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* の変異に関して原因遺伝子が同定されていない DKC や BMF に関して検索を行った。

#### A. 研究目的

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

DKC の責任遺伝子変異としてテロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component* (*TERC*)、*telomerase reverse transcriptase* (*TERT*)、*NOPI0*、*NHP2*、Shelterin 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*)、テロメラーゼ複合体を核内の Cajalbody

に移行させる *TCAB1* が同定された。また近年、DNA ヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*) の変異が常染色体劣性遺伝の DKC やその重症型と考えられている Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) で発見され、テロメア末端の保護に関わる CST 複合体を構成する *CTCI* の変異も発見されている。DKC はこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖細胞に増殖障害が生じ、上記の症候が形成されると考えられている。

DKCは網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的身体所見、家族歴、テロメア長短縮、上述の原因遺伝子変異の同定などによって診断をする。しかし、その重症型と考えられている HHS においては小頭症、小脳低形成、成長

発達遅延、顔貌異常、B細胞とNK細胞数の低下、細胞性免疫不全などといった多彩な身体異常や免疫異常を認め、さらにDKCの特徴的体所見を認めない場合もあり診断が難しい場合がある。一方で、BMF以外の明らかな異常を認めない不全型DKCは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの他のBMFとの鑑別が難しい場合がある。このようにDKCは重症型と考えられるHHSから軽症型の不全型DKCまでその病態や臨床像が多彩である。

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

また、我々の次世代シーケンサーによるDKCの新規原因遺伝子の探索によって新規にTEPI遺伝子変異が候補にあがった。TEPI変異がテロメラーゼ活性の障害やテロメア長短縮をさせDKCの発症の原因遺伝子であるかの機能解析を行った。

さらに、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

### 1) q-PCR法によるテロメア長測定法

ゲノムDNAは、DKC症例と健常人の全血からPBMC(末梢血単核細胞)を分離し、DNA抽出キット(QIAGEN, QIAamp DNA Blood Mini Kit)により抽出した。また、コントロールDNAとして細胞株の

gDNAも同様に抽出した。抽出したDNAは、TEバッファー(10 mmol/l Tris-HCl (pH 8.0), 1 mmol/l EDTA (pH 8.0))で10 ng/μLに希釈して使用した。

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

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

### 2) 新規DKC原因遺伝子であるNPM1変異の変異解析

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症例や正常ボランティアのDNAを用いた。

## C. 研究結果

### 1) qPCRを用いたテロメアPCR法の検量線の策定

他の研究で用いられたテロメアオリゴDNAはPCR効率が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAは必要以上にPCR効率が良いため、これらを検量線サン

プルとして用いると誤差が大きくなることが明らかとなった。そこで、細胞株（1301細胞、HEL、Saos2、U937、HNT-34）から抽出をしたgDNAのテロメア塩基配列と36B4遺伝子塩基配列を用いて検量線作成を検討した。PCR効率などの検討からHNT-34細胞やU937細胞が検量線を作成するための細胞株として適切であることが明らかになった（図1）。

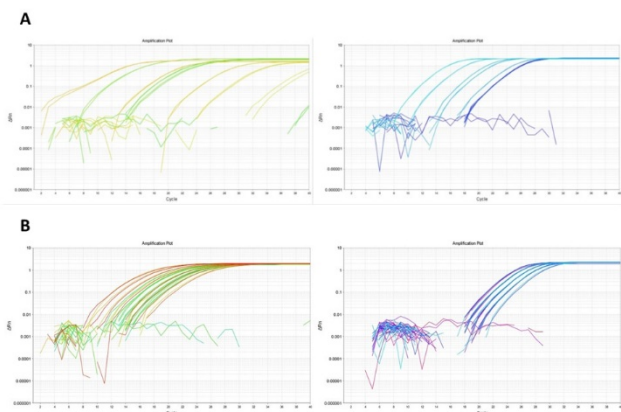


図1. テロメアと36B4遺伝子のqPCRによる検量線  
 A. 左はテロメアオリゴDNA、右は36B4 遺伝子プラスミドDNAを用いた検量線。テロメアオリゴDNAはPCR効率 (1.43) が悪く、36B4 遺伝子プラスミドDNAはPDR効率 (2.72) と必要以上に高かったため検量線のばらつきが大きい。  
 B. 左はU937細胞のgDNAのテロメア塩基、右はU937細胞のgDNAの36B4遺伝子塩基配列を用いた検量線。テロメア塩基のPCR効率 (1.99) 、36B4遺伝子塩基配列のPCR効率 (2.08) と理想的な数値を示した。

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

## 2) 検量線と健常人サンプルの測定

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

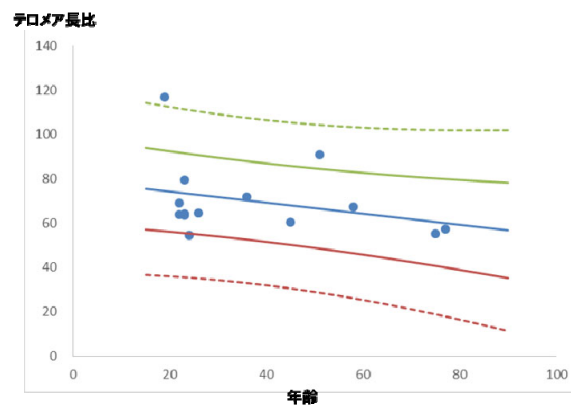


図2. 正常末梢血単核球のテロメア長比  
 サンプルの年齢を横軸、テロメア長比を縦軸にプロットした。  
 加齢によってテロメアが減少する傾向が見られた。  
 緑実線：SD、緑点線：2SD、赤実線：-SD、赤点線：-2SD

## 3) DKCを含む骨髄不全症に対してNPM1変異の検索

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変異を検索したが、変異は認められなかった。

## D. 考察

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

今後の課題としてテロメア長の短縮した検体の測定、HAP1細胞を基準にすることでプレート間での測定誤差がなくなるのかの検証が必要である。

DKC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。

## E. 結論

PCR効率が安定をしているHNT-34細胞やU937細胞のgDNAを検量線に用いたテロメアqPCR法は、



これまでの方法と比較してより正確にテロメア長の測定が可能となる。

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol.** 2020 Jun;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
- 2) 杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克. 先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例. **日呼吸誌** 2020;9:128-131.

### 2. 学会発表

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
渡邊健一郎.	Shwachman-Diamond症候群	小児感染症学会編	小児感染症学	朝倉書店	東京	2020	708
○江口克秀, 石井加奈子, 石村匡崇, 大賀正一.	【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】XI. 低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群7. Fanconi貧血	日本臨床社	別冊日本臨床領域別症候群シリーズNo.4 内分泌症候群IV	日本臨床社	東京	2019	430-434
真部淳, 神谷尚弘, 長谷川大輔, 多賀崇.	Congenital Dyserythropoietic Anemia 診療の参照ガイド	黒川峰夫, 荒井俊也	特発性造血障害疾患の診療参照ガイド:平成28年度改訂版	三美印刷株式会社	東京	2019	237-244

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 [Online ahead of print]
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.	<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> -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, 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	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- $\gamma$ .	J Allergy Clin Immunol.	149(1)	252-261	2022
Yamamoto KS, Utsugisawa 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.	臨床血液	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, Tusujimoto 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



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.	Clin Immunol.	41(8)	1865-1877	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, Shiraiishi 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 facial chronic graft-versus-host disease with baricitinib.	Rheumatology (Oxford)	61(1)	e1-e3	2021
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	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 <i>exophiala dermatitidis</i> and two older but asymptomatic siblings.	J Clin Immunol.	41(5)	975-986	2021
渡邊健一郎.	先天性脾病変 Shwachman-Diamond症候群.	日本臨床	別冊 (脾臓症候群)	65-68	2021
Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK.	Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with <i>GATA1</i> mutation.	Haematologica	106(2)	635-640	2021
○Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H.	Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis.	Int J Hematol.	113(1)	134-144	2021
Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y.	Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR.	Leukemia	35(1)	259-263	2021
Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S.	A Novel $\alpha$ -Spectrin pathogenic variant in trans to $\alpha$ -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome.	J Pediatr Hematol Oncol.	43(2)	e250-e254	2021
Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H.	Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway.	J Radiat Res.	62(1)	25-33	2021

Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.	Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study.	Br J Haematol.	193(1)	176-180	2021
Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N.	Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto $\mu$ , a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study.	Ther Apher Dial.	25(4)	407-414	2021
Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Sobeck AT, Bielinsky AK, Takata M.	SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells.	Blood	137(3)	336-348	2021
©Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraiishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ.	Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans.	Mol Cell.	80(6)	996-1012.e2	2020
○望月綾子, 高田穰.	【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンコニ貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近の研究展開 Recent advances on the molecular function exerted by Fanconi anemia genes.	医学のあゆみ	274(12)	1181-1188	2020
○Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H.	Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation.	Clin J Gastroenterol.	13(6)	1173-1177	2020

○Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T.	TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity.	Int J Lab Hematol.	42(3)	316-321	2020
Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E.	Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21.	Pediatr Blood Cancer.	67(4)	e28188	2020
Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E.	Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing.	Genes Chromosomes Cancer	59(3)	160-167	2020
Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H.	Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells.	Mod Rheumatol.	30(6)	1074-1081	2020
○Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M.	Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	Haematologica	105(4)	166-1167	2020
Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E.	A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment.	Pediatr Blood Cancer.	67(1)	e28033	2020
Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E.	A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.	J Pediatr Hematol Oncol.	42(8)	e756-e758	2020

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

○Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T.	Digenic mutations in ALDH2 and ADH5 impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome.	Sci Adv.	6(51)	eabd7197	2020
○Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H.	Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations.	Hum Genome Var.	7(1)	42	2020
Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T.	Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution.	Anticancer Res.	40(8)	4567-4570	2020
Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.	Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation.	Am J Med Genet A.	182(3)	521-526	2020
Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsunashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M.	Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients.	Haematologica	105(4)	e190-e193	2020
○Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S.	De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature.	Eur J Med Genet.	63(4)	103825	2020

Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S.	Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Pediatr Nephrol.	35(10)	1977-1984	2020
Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S.	Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis.	Open Forum Infect J.	7(8)	ofaa288	2020
大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁.	新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 - .	臨床血液	61(5)	484-490	2020
牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正.	改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～.	日本輸血・細胞治療学会誌	66(4)	619-628	2020
Nakano T, Shoulkamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K.	Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells.	PLoS One	15(6)	e0234859	2020
Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R.	USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9.	Oncogenesis	9(6)	60	2020
Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K.	Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer.	J Clin Pathol.	73(6)	353-357	2020
Katsuki Y, Jeggo PA, Uchihara Y, Takata M, Shibata A.	DNA double-strand break end resection: a critical relay point for determining the pathway of repair and signaling.	Genome Instability & Disease	1(4)	155-171	2020
Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S.	Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG).	Pediatr Blood Cancer.	67(12)	e28692	2020
Osonoi K, Kudo K, Kobayashi A, Matsukura D, Tanaka K, Terui K, Ito E.	Comprehensive evaluation including ultrasound monitoring of fetal hemolytic disease in Rhesus E incompatibility.	弘前医学	71(1)	71-74	2020



照井君典, 伊藤悦朗.	【造血器腫瘍学 (第2版) - 基礎と臨床の最新研究動向 - 】小児造血器腫瘍の臨床 その他 Down症に伴う骨髄増殖症.	日本臨床増刊号	78	696-701	2020
照井君典, 伊藤悦朗.	Down症候群における前白血病状態から骨髄性白血病移行の分子病態.	血液内科	80(3)	415-421	2020
照井君典, 伊藤悦朗.	Down症候群関連白血病の分子病態.	小児科診療	83(4)	497-504	2020
Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, Takita J.	DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes.	Leukemia	34(4)	1163-1168	2020
Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova JL, Puel A.	Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy.	J Clin Immunol.	40(8)	1065-1081	2020
Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, Sasaki K, Kiyotani C, Koh K, Koike T, Sano H, Shigemura T, Muramatsu H, Okada K, Inoue M, Tabuchi K, Nishimura T, Mizukami T, Nunoi H, Imai K, Kobayashi M, Morio T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan.	Front Immunol.	11	1617	2020
Tamura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M.	Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-17 immunity in mice.	Int Immunol.	32(4)	259-272	2020

Sakata S, Tsumura M, Matsubayashi T, Karakawa S, Kimura S, Tamaura M, Okano T, Naruto T, Mizoguchi Y, Kagawa R, Nishimura S, Imai K, Le Voyer T, Casanova JL, Bustamante J, Morio T, Ohara O, Kobayashi M, Okada S.	Autosomal recessive complete STAT1 deficiency caused by compound heterozygous intronic mutations.	Int Immunol.	32(10)	663-671	2020
○Maemura R, Wakamatsu M, Sakaguchi H, Yoshida N, Karakawa S, Kobayashi M, Kamei K, Hama A.	Disseminated Aspergillus siamensis infection following haploidentical bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease.	Rinsho Ketsueki	61(4)	327-333	2020
Matsumura R, Mochizuki S, Maruyama N, Morishita Y, Kawaguchi H, Okada S, Tsumura M, Kaji S, Shimizu J, Shimada A, Kobayashi M.	Bone marrow transplantation from a human leukocyte antigen-mismatched unrelated donor in a case with C1q deficiency associated with refractory systemic lupus erythematosus.	Int J Hematol.	113(2)	302-307	2020
○Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood cell transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency anemia.	Hematol Rep.	12(1)	8305	2020
○Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1(ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils.	PLoS One	15(4)	e0230665	2020
○Hamabata T, Umeda K, Kouzuki K, Tanaka T, Daifu T, Nodomi S, Saida S, Kato I, Baba S, Hiramatsu H, Osawa M, Niwa A, Saito MK, Kamikubo Y, Adachi S, Hashii Y, Shimada A, Watanabe H, Osafune K, Okita K, Nakahata T, Watanabe K, Takita J, Heike T.	Pluripotent stem cell model of Shwachman-Diamond syndrome reveals apoptotic predisposition of hemoangiogenic progenitors.	Sci Rep.	10(1)	14859	2020

○Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M.	Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients.	Haematologica	105(4)	1166-1167	2020
Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H.	Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis.	J Infect Chemother.	26(2)	292-295	2020
Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H.	BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1?	Leuk Lymphoma.	61(5)	1265-1267	2020
Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H.	Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series.	Int J Hematol.	111(5)	667-672	2020
Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H.	Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab.	Leuk Lymphoma.	61(6)	1504-1507	2020
Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H.	Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis.	Nat Commun.	11(1)	1253	2020
Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y.	Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation?	Br J Haematol.	189(2)	e56-e60	2020

Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR.	A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India.	Hum Mutat.	41(1)	122-128	2020
Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M.	Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study.	Leukemia Lymphoma	61(7)	1688-1694	2020
眞部淳.	小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点.	臨床血液	61(6)	682-686	2020
○Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases.	Int J Hematol.	111(6)	869-876	2020
○Kwon G, Okahashi A, Nagano N, Nozaki C, Nakahara E, Fuwa K, Yagasaki H, Kanno H, Morioka I.	Unexplained late-onset hemolytic jaundice preceded by high fetal hemoglobin level in an extremely low birth weight infant.	Clin Lab.	66(1)		2020
Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.	Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation.	Am J Med Genet A.	182	521-526	2020
Rossi F, Helbling-Leclerc A, Kawasumi R, Jegadesan NK, Xu X, Devulder P, Abe T, Takata M, Xu D, Rosselli F, Branzei D.	SMC5/6 acts jointly with Fanconi anemia factors to support DNA repair and genome stability.	EMBO Rep.	21(2)	e48222	2020

Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Shiraiishi A, Kanno S, Kaku N, Inoue H, Motomura Y, Ochiai I M, Sakai Y, Nakayama M, Ohara O, Ohga S.	Prognostic factors for survival of herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Int J Hematol.	111(1)	131-136	2020
Tamura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M.	Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice.	Int Immunol.	32	259-272	2020
Yoshida N, Sakaguchi H, Yabe M, Hasegawa D, Hama A, Hasegawa D, Kato M, Noguchi M, Terui K, Takahashi Y, Cho Y, Sato M, Koh K, Kakuda H, Shimada H, Hashii Y, Sato A, Kato K, Atsuta Y, Watanabe K; Pediatric Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Clinical outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	26(5)	902-910	2020
Kudo K, Maeda M, Suzuki N, Kanegane H, Ohga S, Ishii E, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S, Tsunematsu Y, Endo M, Shimada A, Koga Y, Hashii Y, Noguchi M, Inoue M, Tabuchi K, Morimoto A; Histiocytosis study group of the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology.	Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis.	Int J Hematol.	111(1)	137-148	2020
杉山智子, 河瀬成穂, 寺田和樹, 山口博樹, 佐々木なおみ, 堀田尚克.	先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例.	日呼吸誌	9	128-131	2020
Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M.	Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils.	PLoS one.	15(4)	e0230665	2020
Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E.	T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment.	Pediatr Blood Cancer.	67(1)	e28033	2019

○Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR.	Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach.	Int J Hematol.	110(5)	618-626	2019
Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J.	Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome.	Cancer Sci.	110(10)	3358-3367	2019
Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K.	Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy.	Cancer Med.	8(11)	5274-5288	2019
Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH.	Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome.	Cancer Cell.	36(2)	123-138.e10	2019
Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E.	MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis.	J Cardiol Cases.	19(4)	140-143	2019

○Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K.	KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells.	Exp Hematol.	73	25-37	2019
Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H.	Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma.	Tohoku J Exp Med.	249	19-28	2019
Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H.	Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review.	Mod Rheumatol.	30	1-2	2019
Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K.	Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial.	Pediatr Blood Cancer.	66(10)	e27875	2019
Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.	Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey.	Int J Hematol.	110(3)	364-369	2019
Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F.	Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice.	Life Sci Alliance.	2(2)	e201800195	2019

Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future.	Biol Blood Marrow Transplant.	25(7)	e226-e246	2019
Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F.	Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model.	EBioMedicine.	41	584-596	2019
Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T.	Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings.	Brain Dev.	41(6)	546-550	2019
Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y.	High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Blood Adv.	3(3)	397-405	2019
Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H.	Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia.	Bone Marrow Transplant.	54(9)	1489-1498	2019
Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K.	Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan.	Int J Hematol.	109(4)	491-498	2019
平林真介, 真部淳.	小児がんと家族性腫瘍.	家族性腫瘍	19	28-31	2019



Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S.	MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome.	J Med Genet.	56(6)	388-395	2019
Narita A, Zhu X, Muramatsu H, Chen X, Guo Y, Yang W, Zhang J, Liu F, Jang JH, Kook H, Kim H, Usuki K, Yamazaki H, Takahashi Y, Nakao S, Wook Lee J, Kojima S; Aplastic Anaemia Working Party of the Asia-Pacific Blood, Marrow Transplantation Group.	Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia.	Br J Haematol.	187(2)	227-237	2019
Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K, Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M.	Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded NK cell from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients.	Haematologica	105	e190-e193	2019
Kamio H, Uchiyama T, Kanno H, Onoe Y, Saito K, Kameoka S, Kamio T, Okamoto T.	Association between SLCO1B1 rs4149056 and tegafur-uracil-induced hepatic dysfunction in breast cancer.	Pharmacogenomics	20	353-365	2019
○Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R.	Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency.	Am J Hematol.	94	149-161	2019
○羽賀洋一, 高橋浩之, 三井一賢, 中村俊紀, 松岡正樹, 小嶋靖子, 小倉浩美, 菅野仁, 服部幸夫, 小原明.	遺伝性メトヘモグロビン血症I型の兄弟例.	日本小児科学会雑誌	123	861-865	2019
Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, Nishii K, Matsubara T, Kayatani H, Higo H, Ninomiya K, Sato A, Watanabe H, Kano H, Ninomiya T, Kubo T, Rai K, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Takata M, Maeda Y, Kiura K.	Rapid Acquisition of Alectinib Resistance in ALK-Positive Lung Cancer With High Tumor Mutation Burden.	J Thorac Oncol.	14(11)	2009-2018	2019

勝木陽子, 高田穰.	複製ストレス応答によるゲノム安定化メカニズム.	遺伝子医学	30	69-75	2019
Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network.	A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY).	Chest	156(2)	357-366	2019
Okamoto Y, Hejna J, Takata M.	Regulation of R-loops and genome instability in Fanconi anemia.	J Biochem.	165(6)	465-470	2019
森美奈子, 岡本祐介, 高田穰.	【造血不全症の病態解析研究と治療の進歩update】ファンconi貧血の分子病態.	血液内科	79(2)	140-146	2019
森美奈子, 矢部普正, 矢部みはる, 高田穰.	Cancer predisposition and hemato/immunological defect: from children to adults日本人Fanconi貧血患者のゲノム解析から得られた知見.	臨床血液	60(6)	691-701	2019
Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A, Sonoda M, Azuma Y, Yamamoto H, Imadome K, Ohga S.	Systemic Epstein-Barr virus-positive T/NK lymphoproliferative diseases with SH2D1A/XIAP hypomorphic gene variants.	Front Pediatr.	7	183	2019
Ichimiya Y, Sonoda M, Ishimura M, Kanno S, Ohga S.	Hemorrhagic Pneumonia as the First Manifestation of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency.	J Clin Immunol.	39(3)	264-266	2019
Hagio Y, Shiraishi A, Ishimura M, Sonoda M, Eguchi K, Yamamoto H, Oda Y, Ohga S.	Posttransplant recipient-derived CD4+ T-cell lymphoproliferative disease in X-linked hyper-IgM syndrome.	Pediatr Blood Cancer.	66(3)	e27529	2019
Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S.	Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis.	Pediatr Neonatol.	60(4)	382-338	2019
○石村匡崇, 大賀正一.	先天性骨髄不全症候群と原発性免疫不全症におけるがん素因.	臨床血液	60(6)	702-707	2019
Nakashima K, Hasegawa D, Tomizawa D, Miyamura T, Hama A, Iwamoto S, Terui K, Adachi S, Taga T.	Characteristics and outcomes of children with acute myeloid leukemia and Down syndrome who are ineligible for clinical trials due to severe comorbidities.	Pediatr Blood Cancer.	66	e27942	2019
Kudo K, Tanaka T, Kobayashi A, Terui K, Ito E.	Zoledronic acid for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion.	Pediatr Int.	61	315-317	2019

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