

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

遺伝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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和5（2023）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 遺伝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 20
 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)
 神尾 卓哉 (弘前大学医学部附属病院小児科 助教)
 小林 明恵 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 助教)
 土岐 力 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師)
 佐藤 知彦 (弘前大学医学部附属病院小児科 助教)
2. 遺伝性鉄芽球性貧血 23
 張替 秀郎 (東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授)
3. FAの臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成 25
 矢部 普正 (東海大学医学部医学科 客員教授)
4. CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成 28
 真部 淳 (北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授)
5. 中央診断、DCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成 31
 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 34
 菅野 仁 (東京女子医科大学医学部 特任教授)
 大賀 正一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授)
 槍澤 大樹 (東京女子医科大学医学部 准教授)
 山本 (下島) 圭子 (東京女子医科大学医学部 講師)
 小倉 浩美 (東京女子医科大学医学部 非常勤講師)
 青木 貴子 (東京女子医科大学大学病院 臨床検査技師)
7. ファンconi貧血の遺伝子解析 39
 高田 穰 (京都大学大学院生命科学系研究科 教授)

8. 小児先天性貧血に対する造血細胞移植の適応と前処置に関する検討	41
大賀 正一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授)	
菅野 仁 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 特任教授)	
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)	
足立 俊一 ((九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程)	
檜澤 大樹 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 准教授)	
白山 理恵 (産業医科大学小児科学教室 修練指導医)	
9. DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成	45
照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授)	
10. 遺伝性鉄芽球性貧血の新たな発症機序の解明	48
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	50
多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授)	
12. 先天性好中球減少症の診療ガイドライン	52
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	57
金兼 弘和 (東京医科歯科大学大学院 寄附講座教授)	
渡邊 健一郎 (静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長)	
14. 先天性角化不全症の遺伝子診断	59
山口 博樹 (日本医科大学 大学院教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

遺伝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：主要な遺伝性骨髄不全症（IBMFS）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（CSA）、先天性赤血球形成異常症（CDA）、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群（SDS）、先天性角化不全症（DC）、重症先天性好中球減少症（SCN）の7疾患があるが、CDAと鑑別が問題となる先天性溶血性貧血（CHA）も本研究班の対象に加えた。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当した。DBAは、14例が新規登録され、2例（14%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに263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、143例（54.4%）に原因となるRP遺伝子およびGATA1遺伝子の変異を見出した。ターゲットシーケンスあるいは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DBAの検体（29トリオ検体を含む31症例93検体）を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。輸血依存となった6名のDBA患者と1名のGATA1関連溶血性貧血に対して用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、長期フォローアップ可能であった症例を検討した。5名が初回移植で生着し、2名が急性期・慢性期合併症により生着不全となり、再移植により生着を得た。全例生存し、悪性腫瘍など晩期合併症を発症した症例はなかった。原因遺伝子が不明であるCSA症例のエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。CSAの原因遺伝子としてALAS2が最も多いが、免疫沈降法と質量分析を組み合わせた方法により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質としてHSPA9を同定し、その結合がALAS2タンパク質の細胞内における安定化に寄与する可能性を見出した。HLA適合ドナーがないFA患者に両親からのHLAハプロ一致移植が検討されるが、近年主流となっているPT-CY法は、アルキル化剤の総量に制限のあるFAでは減量が必要で有効性に疑問が生じている。GVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFを組み合わせ、3例のFA患者にハプロ一致移植を施行した。全例が生着し、急性および慢性GVHDは制御可能で生存しており、PT-CY法なしでのハプロ一致移植が可能であることが示された。本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDCを含む骨髄不全症に対してDCの新規原因遺伝子変異であるMDM4変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていない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MDM4変異を検索したが、変異は認められなかった。CHAを正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャシーケンス（TCS）検査法を開発し、脱水型遺伝性有口赤血球症（DHS）患者を対象にした変異解析を行った。2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析したところ、12家系には、PIEZO1またはKCNN4の病原性バリエントを同定した。10家系に7種類のヘテロ接合PIEZO1バリエント（1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異）を同定した。その中で、2つのバリエント（p.A427_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T）は新規変異であった。ヘテロ接合型KCNN4バリエントは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病因遺伝子変異として同定された。本年度は血液疾患182例に対して、ターゲットシーケンスを実施し、FA13例、CHA12例、DC5例、DBA3例を遺伝子診断した。本研究班で得られたデータをもとに、診療ガイドラインの改訂を行った。さらに、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、DBA症例を中心にWeb登録を進めた。

【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：東海大学医学部医学科客員教授
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特任教授
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：日本医科大学大学院教授
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教
小林明恵：弘前大学大学院医学研究科助教

【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教
檜澤大樹：東京女子医科大学医学部准教授
山本（下島）圭子：東京女子医科大学医学部講師
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師
青木貴子 東京女子医科大学病院臨床検査技師
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
足立俊一：九州大学大学院医学研究院博士課程
白山理恵：産業医科大学小児科学教室修練指導医

A. 研究目的

主要な遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) 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 (CSA)、先天性赤血球形成異常症 (CDA)、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群 (SDS)、先天性角化不全症 (DC)、先天性好中球減少症 (SCN) の7疾患がある。本研究の対象疾患は、上述の7疾患に加え、IBMFS と鑑別診断が難しい先天性溶血性貧血 (CHA) の8疾患である。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。本研究申請では、「原発

性免疫不全研究班」とも連携し、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の作成を目指す。これまでの班研究により、DBA の新規原因遺伝子を同定し、その近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな IBMFS」を発見した。さらに、二つのフォルムアルデヒド解毒酵素 ADH5 と ALDH2 が同時に欠損する FA に類似した「新たな IBMFS」である Aldehyde Degradation Deficiency 症候群を発見した。しかし、DBA などでは、まだ40%で原因遺伝子が不明である。このため、AMED の全ゲノム解析拠点 (国土班)、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。先行研究 (伊藤班) により、「難病プラットフォーム (AMED 松田班)」を用いた公的「IBMFS レジストリ」が令和3年度に初めて確立された。令和4年度は、先行班研究を発展させ、患者数の最も多い DBA 症例から登録を進め、診療ガイドラインの改訂を行う。なお、次世代の研究者を育成するため、若手や女性研究者を分担研究者として研究班に積極的に参加させる。

B. 研究方法

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) 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・大賀)、SA (張替)、FA (矢部・高田)、CDA (高橋・真部)、DC (高橋、山口)、SDS (渡邊)、SCN (小林)、CHA (菅野)) は、疫学調査、臨床データおよび検体の収集、遺伝子診断のための既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当する。研究代表者 (伊藤) が、DBAの研究を担当するとともに研究全体を統括する。令和4年度は、「難病プラットフォーム (AMED 松田班)」を用いた公的「IBMFSレジストリ」に患者数の最も多い DBA症例から登録を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。令和5年度は、各疾患の重症度分類の改訂を行う。令和6年度には各疾患の診断基準と診療ガイドラインの改訂を行う。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

令和4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)を用いて構築した「IBMFSレジストリ」に、疾患数の最も多いDBA症例から登録を進める(伊藤、照井、神尾、小林(明))。

2) 疫学調査

令和4年度は、IBMFS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(正)、菅野、照井、神尾)。

3) 中央診断

IBMFS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。IBMFSが強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な解析を行う(DBA(伊藤)、CSA(張替)、FA(矢部・高田)、CDA(高橋・真部)、DC(高橋、山口)、SDS(渡邊)、SCN(小林(正))、CHA(菅野))。

4) バイオマーカーによるスクリーニング

DBAの疑い症例では、新規バイオマーカーである赤血球GSHと赤血球ADA活性を同時測定し、SVM法による判別式による判定を行う(菅野)。DKCの疑い症例ではFlow FISH法による血球テロメア長のスクリーニングを行う(高橋)。

5) 遺伝子診断

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

6) 収集された情報をもとに、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、より多くのエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行う。なお、策定される診療ガイドラインは、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(正)、高橋、照井)。

令和5~6年度

1) から5)を継続する。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、令和5年度はより各疾患の重症度分類の改訂を行い、令和6年度は診断基準と診療ガイドラインの改訂を行う。(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

難病プラットフォーム(AMED 松田班)を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全のレジストリ」の構築を進めるため、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査承認後、46施設の施設長の研究実施許可を得た。さらに、中央倫理審査を認めない9施設の倫理審査承認と研究実施許可が得られた。令和3年5月から、疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始し、19例の登録を行った。

2) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例14名の遺伝子診断を行い、7例で既知の原因遺伝子(*RPS19* 1例、*RPS26* 1例)を同定した。これまでに263例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因遺伝子変異を見出した症例数は、143例(54.4%)となった。本年度は、ターゲットシーケンスあるいは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のうち、再同意が得られた検体(29トリオ検体を含む31症例93検体)を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。このうち、16症例のシー

クエンスデータが返却され、現在、データを解析中である。

b. FA

再生不良性貧血症例で、2回の染色体脆弱試験にて脆弱性が検出されないにもかかわらずターゲットシーケンスでFANCGの2箇所の変異を検出された症例について依頼を受け、ゲノムからのPCRとサンガーシーケンスによる確定を行った。PCR産物を制限酵素によってカットしてシーケンスすることにより、二箇所のFANCG変異が別々の染色体由来であることが示唆された。さらに、両親のゲノムを調べることにより、2つのFANCG変異がそれぞれの親から遺伝していることが確認され、この症例においては、FANCGの2つのアレルにそれぞれ変異が存在し、ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。

c. CSA

症例は1歳男児、家族歴なし。出生時より重症の小球性貧血、骨髓環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうちALAS2及びSLC25A38の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含めエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。最終的に、HSPA9が原因遺伝子と結論し論文発表を行った。

CSAの原因遺伝子として様々な遺伝子の変異が報告されているが、本邦で最も多く同定されているのはALAS2の変異である。さらに、ALAS2タンパク質の機能を抑制する分子が同定できれば、遺伝性鉄芽球性貧血の新たな原因を同定することができる。そこで、我々はALAS2タンパク質と結合してその機能を調節する分子を同定することを目的にALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質の同定を試みた。ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質として様々なタンパク質を同定した。その中にCSAの原因遺伝子として既に報告されていた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あるHSPA9が含まれていた。このため、ALAS2タンパク質の安定化にHSPA9が関与する可能性について、さらに検討を行った。HSPA9の発現を特異的に抑制するsiRNAを用いてHSPA9の発現量が成熟型ALAS2Fタンパク質

の細胞内の半減期に影響を与えるか否かを調べたところ、HSPA9の発現の抑制により、ALAS2Fタンパク質の半減期も短縮していた。また、HSPA9の特異的な阻害剤を用いてHSPA9の機能を抑制した場合も、ALAS2Fタンパク質の発現量が低下することが明らかになった。これらの結果から、HSPA9の発現量の低下や機能の抑制はALAS2タンパク質の細胞内における分解を促進する可能性が高いことが明らかとなった。

d. CDA

CDAが疑われる症例の相談に対し、遺伝子検査を推奨するなどの対応を行った。

e. DC

最近、DCの新規原因遺伝子変異としてテロメア代謝に関与するp53の抑制因子であるMDM4の変異が報告された。DC 5症例、不全型DC 13症例、免疫抑制療法の効果かなかった再生不良性貧血91症例、家族歴がある骨髓形成症候群8症例に対してMDM4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様々であり、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。

g. SCN

遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦のSCNは主としてELANE変異 (SCN1) とHAX1変異 (SCN3) に限定されていたが、G6PC3欠損症 (SCN4) の本邦例も報告された。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SCN2, SCN4, SCN5の頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。2017年に新たに同定されたSRP54変異による先天性好中球減少症は、フランスではSCN1に続く頻度で存在していることが報告され、その後欧米、本邦でも報告が続いている。

h. CHA

CHAを正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャーケンス (TCS) 検査法を開発し、脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHS) 患者を対象にした変異解析を行った。2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析した。調査した20家系のうち12家系には、ACMG/AMP ガイドラインに従って、PIEZO1またはKCNN4の病原性または病原性の可能性が高いバリエーションを持っていることが示された (診断率 60%)。すべてのバリエーションは、サンガー法による塩基配列決定により確認できた。10家系に7種類のヘテロ接合PIEZO1バリエーション (1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異) を同定した。その中で、2つのバリエーション (p.A427_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T) は新規変異であり、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) およびgnomAD (<http://www.gnomad-sg.org/>) に掲載されていなかった。一症例で同定されたp.A1457Vバリエーションについては、dbSNP データベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) に含まれていたが (ID=rs532444891) 日本人集団におけるマイナー

アレル頻度は0.00155であり、一般集団では非常に稀であることが明らかになった。ヘテロ接合型KCNN4バリエーションは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病変遺伝子変異として同定された。

3) 治療法の改善

a) DBA

RPS19もしくはRPS26遺伝子ヘテロ接合性variantを同定したDBA6名、GATA1遺伝子にヘミ接合性variantを同定したGATA1関連先天性貧血2名およびSPTA1遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定した遺伝性球状赤血球症1名を解析対象患者とした。

DBAの6名 (男性: 3名、女性: 3名) は、ステロイド治療に応答もしくは抵抗性となり、輸血依存となったため全例造血細胞移植を施行した。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳 (範囲: 1.8-23歳) であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不一致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月 (範囲: 4-78か月)、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL (範囲: 271.7-2174.0 ng/mL) であった。全例初回移植では用量調整BUを前処置とし、BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr (範囲: 60-75 mg/L×hr) であった。5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群 (SOS) を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。GradeIII以上の急性GVHDを発症した症例はなかったが、完全キメラを得た1名で移植後難治性免疫性血球減少症と慢性GVHD (難治性下痢症) を発症した。免疫性血球減少症のコントロールがつかず、二次性生着不全となり、初回移植後23か月後にHLA一致同胞から再度骨髄移植を施行した。移植後1か月経過し、完全キメラを得て、現在経過観察中である。移植後観察期間の中央値は60.5か月 (範囲: 24-89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。

GATA1関連先天性貧血と診断した2名の病型は、赤芽球癆 (RCA) が1名、溶血性貧血が1名であった。RCAと診断した1名は、1歳時に正球性貧血を指摘され、遺伝子検査でGATA1 splice site variant

(c.218_220delinsATTGA)を同定した。ステロイド加療への反応は良好で、間欠的なステロイド加療で輸血依存なく、成長障害など有害事象もなく経過している。溶血性貧血と診断した1名は、新生児貧血を認め、当初はRCAと診断され赤血球輸血で経過をみられたが、2歳以降自然に輸血依存から脱却し経過観察された。20歳時に溶血性貧血の進行により再度赤血球輸血依存となり、この際に赤血球アデノシンデアミナーゼ活性上昇と新規の*GATA1* variant (c.920G>A, p.R307H)を同定された。22歳以降は頻回の赤血球輸血を要したため、造血細胞移植適応と判断した。赤芽球形成過多に対するpreconditioningとしてHydroxyureaを併用し、24歳時にHLA一致同胞より用量調整BU (cumulative AUC 75 mg/L×hr)を用いて骨髄移植を行った。移植後3年経ち、輸血依存や重篤な移植後合併症なく経過している。

*SPTA1*遺伝子異常による重症遺伝性球状赤血球症と診断した1名は、新生児期より溶血性貧血を認め、赤血球輸血依存となった。3歳時に脾臓摘出術を施行し、赤血球輸血頻度は減少したものの、Hb 6.5-7 g/dLで経過し、貧血症状が出現した。10歳時に小型赤血球、EMA結合能低下、赤血球浸透圧脆弱性試験陽性、還元型グルタチオン高値であり、*SPTA1*遺伝子に複合ヘテロ接合性variants (c.6516G>A, p.W2172X/c.6839A>G, p.Y2280C)を同定し、溶血性貧血を示す同胞も同variantsを有していたことから確定診断とした。脾摘後も赤血球輸血依存であり、造血細胞移植の適応と判断し、非血縁者間骨髄移植を計画中である。

b) FA

FAの治療として造血細胞移植(HSCT)は重要であるが、HLA適合ドナーが得られない場合のハプロ一致移植におけるGVHD予防法は確立されていない。FA患者はアルキル化剤に感受性が高く通常のPT-CY法を応用するのは難しい。このため、重症骨髄不全あるいは輸血依存のFAに対するハプロ一致移植において、移植前処置は既に確立した非血縁移植と同じくし、GVHD予防法として従来HLA1抗原以上不一致移植で用いてきた短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを試みた。

対象は3例のFA患者で、移植時年齢は16歳、10歳、7歳、男性2例、女性1例であった。FA相補群はA群が2例、他の1例は検査中である。病期はRCC/RCMD

が2例、SAAが1例であった。輸血状況は赤血球/血小板がそれぞれ100回以上/100回以上、12回/7回、0回/2週毎であった。ドナーはいずれもHLA-A,B,DRB1不一致で母が1例、父が2例であった。移植細胞はいずれも骨髄で、有核細胞数はそれぞれ $1.37 \times 10^8/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $0.81 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $3.77 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、CD34陽性細胞数はそれぞれ $0.36 \times 10^6/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $3.09 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $8.39 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後)であった。生着は全例で得られ、好中球500個/ μL 以上に到達した日はそれぞれ19日、14日、10日であった。Short-tandem repeat (STR)法によるドナーキメリズムは移植後28日の骨髄細胞でそれぞれ100%、95.5%、100%であった。急性GVHDはgrade 0、grade I、grade IIIがそれぞれ1例で、grade IIIの1例では治療としてPSL、MTX、ATGを投与し、MSCを3回のみ追加し、全身状態の低下なく制御された。慢性GVHDの合併はなく、全例が移植後1~21年に渡って生存している。

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り、長期予後についても、全体像が明らかではない。AMED國土班により、全ゲノムシーケンシング(WGS)が可能となったため、再同意が得られた検体を両親の検体とともにトリオ検体でWGS解析を行う予定である。これにより、ターゲットシーケンシングやエクソームシーケンシングでは同定できなかった構造異常などのゲノム異常が明らかとなり、さらに約10%のDBAで原因遺伝子同定が期待できる。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

DBAに対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。今回、用量調整BUを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整BUは許容可能な前処置法と考えられた。一方で、SOS合併例に一次性生着不全、難治性免疫性血球減少症合併例に二次性生着不全を認めた。急性期・慢性期の合併症リスクを集積し、個々の状態に応じた前処置法を選択する必要がある。

GATA1は、種々の遺伝子の転写制御因子のため、赤芽球癆、赤血球形成異常性貧血、溶血性貧血など様々な病型をとる。血液学的根治療法として造血細胞移植は有用だが、自然軽快や病型が変化する症例、ステロイドが有効な症例もあり、移植適応は慎重に判断する必要がある。至適な治療選択を行うためにもgenotype-phenotypeに関する知見の集積が望まれる。今回、新規に同定されたGATA1関連溶血性貧血の1名に用量調整BUを用いた骨髄移植を施行した。同疾患に対する造血細胞移植例の報告はなく、拒絶リスク低減のためのHydroxyureaの有効性を含め移植適応と前処置法についての更なる検討が必要である。

FAに対するハブロー致移植におけるGVHD予防法として、T細胞除去 (Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 571-6) やPT-CY (Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 310-7) などが報告されている。前者は急性GVHDの予防効果は良好であるものの、1次生着不全が12例中3例と多く、晩期拒絶もあって無イベント生存率は67%にとどまっている。後者ではFA患者のCY耐用量を考慮して移植後CY投与量を25mg/kg×2に減量しており、12例中9例がgrade II以上の急性GVHDを、10例が慢性GVHDを合併しており、その後ATGを追加することでGVHD制御の改善を得ている。ドナー由来のT細胞のCYに対する感受性はFA患者より低いいため、減量したCYではGVHD予防効果が不十分であったと考えられる。

本研究ではGVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを用いたが、GVHDの抑制効果はほぼ良好で、1例がgrade IIIの急性GVHDと判断されたが、下痢がstage 2+に至った期間は僅かであり、全身状態も保たれ、MSCの投与も3回のみであった。本例では移植細胞数が通常の3倍を超えており、T細胞の移入量が多かったことが急性GVHDの誘因となった可能性が考えられる。他の移植関連合併症としては、2例で敗血症を合併したがCRPのピークは10mg/dL未満で重篤に至らず、真菌感染症ではβ-D-glucanの上昇のみ、ウイルス感染ではCMV、EBVの再活性化のみで、いずれも臨床症状は伴わなかった。

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べきである。そのため

には、研究の継続性が重要であり、来年度にむけて研究メンバーの更新が必要と考える。また、データとサンプルのRepositoryの体制を整えることが必要と思われる。

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計29例登録され、うち69%と大多数はALAS2の異常を認めた。その他に同定された変異はSLC25A38遺伝子とミトコンドリアDNA欠損のみであった。今回、HSPA9変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに同定・報告した。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

以前の報告では、HSPA9の変異は鉄-硫黄クラスターの合成を阻害し、iron-regulatory protein 1 (IRP1) のALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element (IRE) への結合を促進することによりALAS2タンパク質の翻訳を阻害することがCSAの発症原因であるとされていた。実際、IREを欠失した変異型mRNAからのALAS2タンパク質の発現は野生型mRNAから発現するそれよりも多いことから、IRP-IREによるタンパク質の発現制御もALAS2の発現においては重要な役割を果たすものと推察される。我々の研究結果は、それに加えて、HSPA9がALAS2タンパク質と直接結合して安定化することが正常なALAS2タンパク質の機能を維持するために重要であることを示唆するものと考えている。一方で、今回の我々の研究は線維芽細胞を用いた検討にとどまっており、今後、赤芽球系細胞を用いた検討も必要であると考えている。

本研究班の活動や診療の参照ガイドの発刊などにより、CDAに対する情報は医療者のみならず、国民全体に広がりつつあり、相談症例が増えてきたことは喜ばしいことである。一方、以前の cohorts (Hamada M, et al, IJH, 2018) で発表したように、CDAの診断が不確実な症例も多く、臨床的診断例に対する遺伝子検査を行うとともに、網羅的な遺伝子検査を迅速行うシステムの確立が重要である。

DCの新規原因遺伝子変異であるMDM4変異に関して変異解析をしたが、本邦の原因遺伝子が同定されていないDC症例、免疫抑制療法の効果が得られない再生不良性貧血、家族歴のある骨髄不全症症例では認められなかった。今後症例数を増やして解析を継続する。

SDSの新規診断例は、年間2~3例程度で増加して

いる。思春期・若年成人の骨髓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の現段階での唯一の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髓非破壊の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。SCNIRの最近の報告から、670例の先天性好中球減少症において、127例（19.0%）に造血幹細胞移植が施行されている。127例中AMLが58例、CMLが1例、好中球減少時が68例の割合である。MDS/AMLに進展した症例は77例（11.3%）で、化学療法だけで治療された18例は全例死亡。化学療法と移植を施行した59例では23例（39.0%）が生存しているが、残りの36例は死亡している。この結果からもMDS/AML進展例は移植が必須であるが、予後は不良といえる。

EBMTが1990年から2012年までの、136例のSCNの移植成績を報告している。3年生存率は82%で、HLA一致の血縁と非血縁で10歳以下の年齢、2008年以降での移植が最も良い成績である。フランスのグループの解析においても、CSF3に反応の悪い例においては低年齢で早期に移植を行うことで良い成績が報告されている。我々の施設では免疫抑制を強化した前処置を用いることで、血縁、非血縁とも1抗原ミスマッチまで、100%の生存率を得ている（未発表データ）。これらの成績から、CSF3に反応しない例、感染症コントロールに高用量のCSF3を要する症例は早期の移植が推奨されるが、CSF3の長期投与を考慮すると、どの時期の移植が推奨されるか、その判断は難しいと思われる。

SCN1 が好中球エラスターゼの機能異常と考えられることから、低分子タンパク化合物の好中球エラスターゼ阻害薬、sivelestat sodium hydrate の効果が細胞株で検討された。酵素活性を阻害することで、細胞死の抑制が顕著となり、好中球系の生存延長には有効であることが示された。その他、変異に特異的に作用するエラスターゼ阻害薬が数種類、iPS 細胞を標的として検討され、一部の細胞膜通過性を有する阻害薬（MK0339）の好中球生存の延長と分化障害の回復作用を認めていることから、将来治療薬として期待されている。

近年の遺伝子編集技術の進歩は目覚ましく、すでに in vitro では患者由来 iPS 細胞や ELANE 変異を有した iPS 細胞に対して CRISPR/Cas9 による遺伝子修復ならびに骨髓顆粒球系細胞の分化障害の回復が示されている。造血幹細胞レベルあるいは骨髓系の前駆細胞レベルでの遺伝子編集技術が臨床応用されるときには有望な治療技術であろう。

この研究では、DHS の疑いのある 12 症例のうち、10 症例（83%）が PIEZO1 バリエントを有していた。10 症例のうち 4 人（40%）には p.L2495_E2496dup が同定されたが、この変異は日本人以外にも繰り返し同定される変異であった。p.L2495_E2496dup は、 $\alpha 2$ および $\alpha 3$ 細胞内 COOH 末端ドメインの接合部に位置し、イオンチャネルの細孔形成に関与すると予測されていて、変異により親水性に変化を引き起こす可能性が示唆された。先行研究では、DHS の 64 家系からの 126 名の被験者を後方視的に検討することで、19 家系が PIEZO1 バリエントを示し、19 家系のうちの 10 家系（53%）が p.L2495_E2496dup を有していた。他の PIEZO1 バリエント（p.V598M、p.T2014I、p.R2488Q）は日本人集団で最初に特定され、そのうちの 2 つ（p.V598M および p.T2014I）は複数の家系で同定されている。PIEZO1 は、機械的刺激をカルシウム流入に変換する機械刺激感受性イオンチャネルをコードし、DHS1 関連 PIEZO1 バリエントの機能研究では、部分的な機能獲得表現型が示され、多くの変異体がチャネルの不活性化の遅延を示した。

DHS 患者は多くの場合、ほとんど症状を伴わずに溶血が完全または部分的に代償されているが、輸血をしていない患者や散発的な輸血のみを行っている患者であっても、鉄過剰症は普遍的な所見

であり、これは進行性の臓器損傷を引き起こす。診断時のフェリチンレベルが患者の年齢と相関していることが以前に報告されたが、本研究でも *PIEZO1* 変異を有する患者は8歳の小児例を除いてフェリチン値の上昇を示した。Maらは、マウスにおける機能獲得 *PIEZO1* 対立遺伝子の構成的な発現、あるいはマクロファージにおける発現が鉄調節因子ヘプシジンのレベルを低下して鉄過剰を引き起こすことを示した。すなわち、*PIEZO1* がマクロファージの食食活性とそれに続く赤血球代謝回転の重要な調節因子であることを示した。彼らの発見は、*DHS1* 患者の高フェリチン血症を治療するための新しい端緒になる可能性があると考えられた。

一方、*KCNN4* は Ca^{2+} 活性化 K^{+} チャネルをエンコードする。*KCNN4* は炎症性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病などのいくつかの疾患と関連していると報告されているが、今のところ *KCNN4* の生殖細胞系列の病原性バリエーションは、*DHS2* との関連のみが示されている。現在までに、10種類の *KCNN4* バリエーション (p.V222L, p.V282M, p.V282E, p.S314P, p.A322V, p.H328R, p.H340R, p.H340N, p.R352H, p.V369_Lys373del) が *DHS2* 患者で報告されている。その中で、本研究で同定された p.R352H は繰り返し同定されている。本研究で新規に同定された p.A279T は、既報告の p.V282M と p.V282E の近傍に生じた変異であるが、*KCNN4* の231番目から289番目のアミノ酸は2ポアカリウムチャネルドメインを形成し、304番目から377番目のアミノ酸はカルモジュリン結合ドメインを形成する。これらの領域は高度に保存されており、*KCNN4* で重要な役割を果たしている。*KCNN4* 変異を持つ患者赤血球では、チャネルコンダクタンスが増加すると考えられた。カリウムチャネル機能亢進につながるにもかかわらず、*KCNN4* の機能獲得はRBC脱水と体系的に関連しておらず、現在までにルーチンの血液検査では *DHS* を明確に診断できていない。

DHS を *HS* と鑑別診断することは極めて重要である。血栓症のリスクを悪化させるとされるため、*DHS* 患者の脾臓摘出は避けるべきである。特に *DHS1* では、脾臓摘出後の血栓性イベントが主要なリスクと呼ばれている。私たちの研究では、*DHS1* の脾臓摘出患者で血栓性イベントが頻繁に

発生した。一方、*DHS2* を有する脾臓摘出患者では、血栓性イベントは発生していない。この事実は4人の *DHS2* 脾臓摘出患者のいずれも血栓症を経験しなかったという報告と矛盾していなかった。現在までに、*DHS2* の報告症例数は *DHS1* よりもかなり少ないため、*DHS2* に対する脾摘術の是非については決定的な結論を導き出すことは時期尚早と考えられる。症例情報のさらなる評価が必要であり、遺伝子診断を受ける前に脾臓摘出された患者は、長期間注意深く監視する必要がある。

赤血球膜異常症を対象にした赤血球膜機能検査には、赤血球膜表面積の半定量法であるEMA結合能検査とFCM-OF検査が *HS* の診断に適していることが知られている。我々は、*DHS1*・2症例に対してEMA結合能検査は正常または増加すること、FCM-OFが有意に上昇(浸透圧抵抗性の低下)することを明らかにしている。本疾患では赤血球からのカリウム漏出を引き起こし、それに伴う水の正味の損失が赤血球の脱水、収縮、脆弱性、および溶血を引き起こすと考えられている。*DHS1*・2診断におけるFCM-OFの有用性は欧米で多用されているDGEとの比較検討を実施することで明らかになると考えられた。

HS で造血細胞移植を施行された報告は限られる。移植適応の判断において、原疾患の同定は移植関連リスクを考慮する上で重要であり、その際に赤血球酵素活性や遺伝子解析による詳細な解析が有用である。

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。2023年度に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版するための改訂作業を進めた。

小児先天性貧血は、DBAをはじめ様々な疾患があり、近年、先天性溶血性貧血の原因遺伝子として *GATA1* 遺伝子が同定され、遺伝子解析技術の進歩により年々新規遺伝子が同定されている。いずれの疾患においても血液学的根治治療の選択肢として造血細胞移植が挙げられるが、稀少疾患であり、特に強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告例は限られる。疾患と症例毎に移植適応を慎重に検討するため、さらに診断と臨床経過の正確な情報を蓄積し、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望まれる。

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせは過度な免疫抑制状態なしで適切なGVHD予防効果を発揮する可能性が期待できる。

新たなCSA症例を見出すとともに、先天性骨髄不全症の診療ガイドラインにおける、CSAの項の小改訂を行った。免疫沈降法と質量分析を組み合わせた方法により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質として *HSPA9* を同定し、その結合がALAS2タンパク質の細胞内における安定化に寄与する可能性を見出した。*HSPA9* 遺伝子の変異はIRP-IREシステムを介してALAS2の翻訳を抑制し、CSAの発症原因となるものと報告されていたが、我々の研究結果は *HSPA9* 遺伝子変異に起因するCSAの新たな発症機序を明らかにするのみならず、赤芽球の生理的な分化における *HSPA9* の新たな役割を示唆するものと考えている。

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

DCの新規原因遺伝子である *MDM4* の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。

DHSの診断において、TCS検査が有用であることが明らかになった。病歴、臨床検査所見からDHSが疑われる症例に対してTCS検査を疑うことは、輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症前に医療介入を実施し、脾臓摘出後の重篤な静脈血栓症を未然に防ぐ意味で極めて重要である。すべての内科、小児科、産婦人科医師にDHSの病態を周知し、効率的なスクリーニング体制を構築する上で、日本人DHSの疫学調査を実施し、詳細な自然歴の解明が望ましいと考えられた。

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy on newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a nationwide, multicenter, phase II trial including randomization in the very high-risk group. **Lancet Haematol.** (in press)
- 2) 古山和道, Kamata CC. 遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断における in vitro 実験系の役割について. **岩手医学雑誌** 2023. (in press)
- 3) 鈴木亘, Kamata CC, 古山和道. 質量分析による赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素複合体タンパク質の解析. **岩手医学雑誌** 2023.

- (in press)
- 4) Kamata CC, Kubota Y, Furuyama K. HSPA9 stabilizes recombinant ALAS2 protein ectopically expressed in a nonerythroid human cell line. *岩手医学雑誌* 2023. (in press)
 - 5) Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var*. 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
 - 6) Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. *Int J Hematol*. 2023 Mar;117(3):421-427. doi: 10.1007/s12185-022-03489-4. PMID: 36403180.
 - 7) Ohki K, Butler E, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann A, Moericke A, Boer J, Cave H, Cazzaniga G, Yeoh A, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh M, Norén-Nyström U, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas O, Harrison C, Moorman A, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: A retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*. 2023 Jan;37(1):212-216. doi: 10.1038/s41375-022-01737-4. PMID: 36309560.
 - 8) Elitzur S, Vora A, Burkhardt B, Inaba H, Attarbaschi A, Baruchel A, Escherich G, Gibson B, Liu HC, Loh M, Moorman A, Moericke A, Pieters R, Uyttebroeck A, Baird S, Bartram J, Barzilai-Birenboim S, Batra S, Ben-Harosh M, Bertrand Y, Buitenkamp T, Caldwell K, Drut R, Geerlinks A, Gilad G, Grainger J, Haouy S, Heaney N, Huang M, Ingham D, Krenova Z, Kuhlen M, Lehrnbecher T, Manabe A, Niggli F, Paris C, Revel-Vilk S, Rohrlisch P, Sinno M, Szczepanski T, Tamesberger M, Warriar R, Wolfl M, Nirel R, Izrael S, Borkhardt A, Schmiegelow K. EBV-driven lymphoid neoplasms associated with ALL maintenance therapy. *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):743-755. doi: 10.1182/blood.2022016975. PMID: 36332176.
 - 9) Attarbaschi A, Moricke A, Harrison CJ, Mann G, Baruchel A, Benoit Y, Conter V, Devidas M, Elitzur S, Escherich G, Hunger S, Horibe K, Manabe A, Loh M, Pieters R, Schmiegelow K, Silverman LB, Stary J, Vora A, Pui CH, Schrappe M, Zimmermann M, on behalf of the Ponte di Legno Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group. Outcome of childhood non-infant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/*KMT2A*-rearrangements in a modern therapy era: a retrospective international study of 629 patients. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1404-1422. doi: 10.1200/JCO.22.01297. PMID: 36256911.
 - 10) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaya M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y. Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort. *Am J Hematol*. 2023 May;98(5):E102-E105. doi: 10.1002/ajh.26874. PMID: 36740830.
 - 11) Grace RF, van Beers EJ, Vives Corrons JL, Glader B, Glenthøj A, Kanno H, Kuo KHM, Lander C, Layton DM, Pospíšilová D, Viprakasit V, Li J, Yan Y, Boscoe AN, Bowden C, Bianchi P. The pyruvate kinase deficiency global longitudinal (Peak) registry: rationale and study design. *BMJ Open*. 2023 Mar 23;13(3):e063605. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063605. PMID: 36958777.
 - 12) Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed

- unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. **Am J Med Genet A.** 2023 Jun;191(6):1632-1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. PMID: 36916329.
- 13) Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. **Am J Med Genet A.** 2023 Feb;191(2):400-407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. PMID: 36345653.
- 14) Imashuku S, Suemori S, Wakamatsu M, Okuno Y, Muramatsu H, Makino S, Miyoshi T, Chonabayashi K, Kanno H. Juvenile hemochromatosis with non-transfused hemolytic anemia caused by a de novo *PIEZO1* gene mutation. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2023 May 1;45(4):e510-e513. doi: 10.1097/MPH.0000000000002639. PMID: 36898020.
- 15) Nato Y, Kageyama Y, Suzuki K, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Miyashita H. A novel *SPTA1* mutation in a patient with hereditary spherocytosis without a family history and coexisting Gilbert's syndrome. **Intern Med.** 2023 Jan 1;62(1):107-111. doi: 10.2169/internalmedicine.9478-22. PMID: 35650129.
- 16) Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the *ALDH2* rs671 variant on breast cancer development in Japanese *BRCA1/2*-mutation carriers. **Cancer Med.** 2023 Mar;12(6):6594-6602. doi: 10.1002/cam4.5430. PMID: 36345163.
- 17) Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel *RTEL1* variants. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. PMID: 36776130.
- 18) Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. **Pediatr Neonatol.** 2023 Mar;64(2):225-226. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.09.012. PMID: 36437215.
- 19) Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with *PTPN11* mutation. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Feb;70(2):e29915. doi: 10.1002/pbc.29915. PMID: 35997526.
- 20) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Ziętara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku AI, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rusha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C. Human genetic defects in *SRP19* and *SRPRA* cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. **Blood.** 2023 Feb 9;141(6):645-658. doi: 10.1182/blood.2022016783. PMID: 36223592.
- 21) Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sato T, Kobayashi A, Kudo K, Kamio T, Sasaki S, Kawaguchi K, Watanabe K, Ito E. Mechanism of *KIT* gene regulation by *GATA1* lacking the N-terminal domain in Down syndrome-related myeloid disorders. **Sci Rep.** 2022;12(1):20587. doi: 10.1038/s41598-022-25046-z. PMID: 36447001.
- 22) Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, Ogawa Y, Ootani K, Ito E, Tanaka T, Watanabe K, Yoshida Y, Kimura N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S. Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease. **J Clin Endocrinol Metab.** 2022 Aug 18;107(9):2545-2555. doi: 10.1210/clinem/dgac362. PMID: 35730597.

- 23) 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-Blackfananaemia. **eJHaem**. 2022 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374. PMID: 35846220.
- 24) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNP1-MLLT10 fusion: the first case report. **Blood Adv**. 2022;6(10):3162-3166. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. PMID: 35139176.
- 25) Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E. *BRAF* V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022;107(7):1719-1725. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. PMID: 35295077.
- 26) 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;5(7):e202101045. doi: 10.26508/lsa.202101045. PMID: 35321919.
- 27) 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;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH.0000000000002234. PMID: 34133388.
- 28) Ito E. Bone marrow failure and TP53 activating mutations. **Rinsho Ketsueki**. 2022;63(9):1115-1125. doi: 10.11406/rinketsu.63.1115. PMID: 36198537.
- 29) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. **Mol Cell Biol**. 2022 Dec 15;42(12):e0014322. doi: 10.1128/mcb.00143-22. PMID: 36374104.
- 30) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. **Sci Rep**. 2022 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2. PMID: 36028755.
- 31) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. **Sci Rep**. 2022 May 30;12(1):9024. doi: 10.1038/s41598-022-12940-9. PMID: 35637209.
- 32) Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. **Tokai J Exp Clin Med**. 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285.
- 33) Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who

- received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. **Int J Hematol.** 2022 Nov;116(5):787-797. doi: 10.1007/s12185-022-03426-5. PMID: 36056987.
- 34) Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, 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, Atsuta Y, Kodera Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.022. PMID: 35803526.
- 35) Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VIIth, IXth, and Xth Cranial Nerve Paralysis. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554.
- 36) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. **Int J Hematol.** 2022 Jul;116(1):28-40. doi: 10.1007/s12185-022-03383-z. PMID: 35594014.
- 37) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. **Int J Hematol.** 2022 Jun;115(6):882-889. doi: 10.1007/s12185-022-03318-8. PMID: 35397766.
- 38) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022 Apr;42(3):529-545. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w. PMID: 34981329.
- 39) 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. PMID: 34714526.
- 40) 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. PMID: 34729770.
- 41) 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. PMID: 34192312.
- 42) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. **Sci Rep.** 2022 Aug 26;12(1):14589. doi: 10.1038/s41598-022-14161-6. PMID: 36028527.
- 43) Narita A, Miwata S, Imaya M, Tsumura Y, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Taniguchi R, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y. Minor PNH clones do not distinguish inherited

- bone marrow failure syndromes from immune-mediated aplastic anemia. **Blood Adv.** 2022 Apr 26;6(8):2517-2519. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006044. PMID: 35073572.
- 44) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. **J Clin Immunol.** 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0. PMID: 35902420.
- 45) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2022 Mar 1;44(2):e438-e441. doi: 10.1097/MPH.0000000000002254. PMID: 34310468.
- 46) 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. PMID: 35030251.
- 47) 山本圭子, 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. 【血液疾患の診断・治療に有用な新しい検査】網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血の診断. **血液内科** 2022;84(5):635-640.
- 48) Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. **Life Sci Alliance.** 2022 Jul 29;5(12):e202201584. doi: 10.26508/lsa.202201584. PMID: 35905994.
- 49) 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.** 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1. PMID: 35022413.
- 50) Tomizawa D, Tsujimoto SI, Tanaka S, Matsubayashi J, Aoki T, Iwamoto S, Hasegawa D, Nagai K, Nakashima K, Kawaguchi K, Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hiramatsu H, Shiba N, Terui K, Saito AM, Kato M, Taga T, Koshinaga T, Adachi S. A phase III clinical trial evaluating efficacy and safety of minimal residual disease-based risk stratification for children with acute myeloid leukemia, incorporating a randomized study of gemtuzumab ozogamicin in combination with post-induction chemotherapy for non-low-risk patients (JPLSG-AML-20). **Jpn J Clin Oncol.** 2022 Oct 6;52(10):1225-1231. doi: 10.1093/jjco/hyac105. PMID: 35809896.
- 51) Sato R, Aizawa T, Imaizumi T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Effect of sera from lupus patients on the glomerular endothelial fibrinolysis system. **Pediatr Int.** 2022 Jan;64(1):e15099. doi: 10.1111/ped.15099. PMID: 35522716.
- 52) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Hashimoto S, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Glomerular endothelial expression of type I IFN-stimulated gene, DEXD/H-Box helicase 60 via toll-like receptor 3 signaling: possible involvement in the pathogenesis of lupus nephritis. **Ren Fail.** 2022 Dec;44(1):137-145. doi: 10.1080/0886022X.2022.2027249. PMID: 35392757.
- 53) 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. PMID: 33661169.
- 54) 神尾卓哉, 照井君典. 【血液疾患のすべて】赤

血球系疾患 小児の先天性骨髄不全症. 日本医師会雑誌 2022;151(特別1):S194-S195.

- 55) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). **Haemophilia**. 2022 Sep;28(5):745-759. doi: 10.1111/hae.14602. PMID: 35689832.
 - 56) 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-g. **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018. PMID: 34176646.
 - 57) 照井君典. 貧血. 小児科診療ガイドライン - 最新の診療指針 - 第5版. 加藤元博編. 総合医学社, 2023, pp404-408.
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. (教育講演) 造血不全と TP53 活性化変異. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭) .
 - 2) Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
 - 3) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
 - 4) Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous ALAS2 mutation. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
 - 5) Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **The 64th American Society of Hematology** (2022 年 12 月 10 日-13 日, 米国・ニューオーリンズ (Web 開催)) .
 - 6) 外山大輔, 秋山康介, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. ハプロ一致移植を施行したファンconi 貧血の 3 例. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 (2023 年 2 月 10 日-12 日, 名古屋) .
 - 7) 秋山康介, 外山大輔, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 (2023 年 2 月 10 日-12 日, 名古屋) .
 - 8) 杉下友美子, 柴田真由子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD) 症候群の 2 例. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
 - 9) 柴田真由子, 杉下友美子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 進行速度が異なる 2 例の若年型 Krabbe 病に対する造血幹細胞移植. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
 - 10) Hatta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F,

- Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima K, Koh K, Manabe A, Horibe K, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Nelarabine and Intensified Administration of L-asparaginase for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (JPLSG T-11/JALSG T-ALL-211-U): An Intergroup Phase 2 Study. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)) .
- 11) 佐治木大知, 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 川島希, 西川英里, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植を行った重症型βサラセミアの2歳男児. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 12) 佐治木大知, 成田敦, 山下大紀, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. ドナー特異的抗HLA抗体に対して抗体除去療法後にPT-Cyハプロ移植を行った重症型βサラセミア. **第5回東海北陸HLA研究会** (2022年8月7日, 名古屋 (Web開催)) . (口演) .
- 13) Narita A, Takahashi Y. Investigation of telomere length shortening in pediatric aplastic anemia and congenital bone marrow failure. **The 6th Annual International Congress of Blood and Marrow Transplantation (ICBMT 2022)** (2022年9月1日, 韓国・釜山) . (口演) .
- 14) 津村悠介, 村松秀城, 西尾洋介, 佐治木大知, 前村遼, 若松学, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. 全エクソーム解析によって診断したALPS-phenotypeを有する10q23欠失症候群. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 15) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Sajiki D, Tsumura Y, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群の診断におけるPNHクローンの有用性. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 16) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Okuno Y, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Ohara O, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群に対するプロテオミクス解析による診断検査. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 17) 山森彩子, 濱田太立, 村松秀城, 佐治木大知, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 若松学, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 奥野友介, 小島勢二, 高橋義行. 小児骨髄不全コホートにおいて FPD-MM が疑われた<I>RUNX1</I>バリエーション患者9名. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 18) 土屋裕美子, 小林博人, 菅野仁, 山本俊至. γδT細胞を用いた腫瘍免疫療法に対する培養の改良の可能性. **第26回日本がん免疫学会総会** (2022年7月20日-22日, 松江) .
- 19) 松田和樹, 千野峰子, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血部門における産科危機的出血への対応と今後の課題. **第153回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会** (2022年2月26日, Web開催) .
- 20) 町元菜紗, 鈴木恭子, 阿部華子, 松田明奈, 眞弓怜奈, 深江俊愛, 権田裕亮, 米山俊之, 水谷亮, 嶋泰樹, 西崎直人, 織田久之, 藤村純也, 新妻隆広, 大日方薫, 菅野仁, 清水俊明. 乳児期早期から重症貧血を呈した遺伝性耐熱奇形赤血球症の1例. **第125回日本小児科学会学術集会** (2022年4月15日-17日, Web開催) .
- 21) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における交差適合試験不適合供給患者の輸血効果について. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .

- 22) 及川美幸, 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 檜澤大樹, 菅野仁. 当院で調製したクリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .
- 23) Katsuki Y, Abe M, Fujita M, Takata M. ワークショップ「Comprehensive understanding for radiation biology and genome stress by young scientists 若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムストレスの統合的理解」: 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の制御機構. (Ubiquitin signaling-mediated mechanism for recruiting SLX4 during replication-coupled DNA crosslink repair) . **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022年9月15日-17日, 大阪) .
- 24) Takata M, ALVI ENC, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, QI F, Okamoto Y, Anfeng MU A. DNA 損傷感受性および複製ストレス応答増強におけるヒト SLFN11 および関連マウス遺伝子の解析. **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022年9月15日-17日, 大阪) . (口頭) .
- 25) Takata M, Mu A. International Session 6. “Recent advances in anti-tumor therapies targeting DNA metabolism” 「DNA 代謝を標的とした抗腫瘍療法の新展開」: 抗がん化学療法後の細胞運命を決定する SLFN11 遺伝子とそのファミリー. (SLFN11 gene and its family that govern cell fate decisions following cancer chemotherapy) . **第 81 回日本癌学会学術総会** (2022年9月29日-10月1日, 横浜) .
- 26) Takata M. (招待講演) Symposium Cutting edge science in hematology 2022 「血液学の cutting edge2022」 Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: DNA repair and metabolism together protect the genome and hematopoiesis. ファンconi貧血とアルデヒド代謝欠損症候群 (ADDS) : DNA 修復とアルデヒド代謝のゲノム安定性と造血における役割. **第 84 回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 27) 高田穰. (招待講演) 抗がん化学療法の臨床効果はどう決まる: 基礎研究の視点から. **令和 4 年度岡山大学第二内科同門総会・開講記念講演会** (2022年11月26日, 岡山) .
- 28) 石村匡崇. 小児非腫瘍性血液疾患に関する登録事業の現況と課題. **第64回日本小児血液・がん学会JSPHO&JCCG 特別企画ジョイントシンポジウム** (2022年11月26日, 東京) .
- 29) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血の非血縁者間骨髄移植における用量調整ブスルファンレジメンの有効性と移植関連合併症の検討. 「**遺伝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**」班 (伊藤班) **令和4年度班会議** (2022年8月25日, Web開催) .
- 30) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 平野直樹, 足立俊一, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 照井君典, 伊藤悦朗, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)) .
- 31) 江口克秀, 石村匡崇, 遠渡沙緒理, 高橋義行, 大賀正一. Clinical utility of eltrombopag for childhood aplastic anemia - a retrospective study in Japan -. **第28回小児再生不良性貧血治療研究会** (2022年1月16日, Web開催) .
- 32) Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Hiramatsu H, Matsubayashi J, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto S, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Saito AM, Horibe K, Taga T, Adachi S. Evaluation of High-Dose Cytarabine Induction Therapy and Flow Cytometric Measurable Residual Disease Monitoring for Children with De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Report from the JPLSG-AML-12 Trial. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)) . (口頭) .
- 33) Takahashi H, Tanaka S, Yuza Y, Iijima-Yamashita Y, Hasegawa D, Moritake H, Terui K, Iwamoto S,

- Shimada A, Matsubayashi J, Deguchi T, Hashii Y, Kiyokawa N, Miyachi H, Saito AM, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Safety and Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Results from the JPLSG AML-P13 Study. Blood 2022; 140: 6160–1. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)). (ポスター).
- 34) 照井君典. (シンポジウム) Down 症候群関連骨髄性白血病における新規予後因子の探索. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会**(2022年11月25日-27日, 東京). (口頭).
- 35) 古山和道. ミトコンドリアシャペロン CLPX による代謝制御機構について. **レドックス R&D 戦略委員会 2022 年度「夏のシンポジウム」**(2022年8月19日, 盛岡).
- 36) Mizoguchi Y, Tani C, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Kawaguchi H, Nakashima Y, Okada S, Kobayashi M. Consecutive US examination revealed a significance of joint evaluation on preventing joint disease in pediatric patients with hemophilia. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会** (2022年11月25日-27日, 東京).
- 37) 松村梨紗, 望月慎史, 今中雄介, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 清水順也, 梶俊策, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. 難治性 SLE を合併した補体 C1q 欠損症の同胞例に対する同種骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)).
- 38) 望月慎史, 松村梨紗, 唐川修平, 下村麻衣子, 今中雄介, 谷口真紀, 小野大地, 野間康輔, 田村結実, 玉浦萌, 土居岳彦, 川口浩史, 小林正夫, 岡田賢. クロファラビン併用化学療法を先行し HLA 半合致移植を行った治療抵抗性小児急性リンパ性白血病 6 例の検討. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)).

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝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）
神尾 卓哉（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）
小林 明恵（弘前大学大学院医学研究科小児科学 助教）
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）
佐藤 知彦（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）

研究要旨：Diamond Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として26種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*HEATR3* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国のDBA患者の約40%は原因遺伝子が不明である。本年度も新規症例の把握と検体収集を行い、臨床的にDBAと診断された14例中2例（14%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに263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、143例（54.4%）に原因となるRP遺伝子および*GATA1*遺伝子変異を見出した。本年度は、ターゲットシーケンスあるいは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（29トリオ検体を含む31症例（93検体））を、国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。難病プラットフォーム（AMED松田班）を用いた「遺伝性骨髄不全症候群レジストリ」にDBA症例の登録を進めた。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。本年度は、令和5年度に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2017の改訂版を出版することを目指して改訂作業を進めた。

A. 研究目的

Diamond-Blackfan貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として26種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と*GATA1*、*TSR2*、*HEATR3*の3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、AMEDの全ゲノム解析拠点（国土班）、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い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行う。

先行研究（伊藤班）により、「難病プラットフォーム（AMED松田班）」を用いた公的「遺伝性骨髄不全症候群レジストリ」が令和3年度に初めて確立された。令和4年度は、先行班研究を発展させ、患者数の最も多いDBA症例から登録を進め、診療ガイドラインの改訂を行う。なお、次世代の研究者を育成するため、若手や女性研究者を分担研究者として研究班に積極的に参加させる。

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。ターゲットシーケンスあるいは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のうち、再同意の得られた検体は、国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行う。

得られたデータベースをもとに、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行った。

(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に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い文書による同意を得たのち、解析を行った。

C. 研究結果

新規症例14名の遺伝子診断を行い、2例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 1例、*RPS26* 1例) を同定した。これまでに263例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因遺伝子変異を見出した症例数は、143例 (54.4%) となった。これらのデータをもとに、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行った。

本年度はターゲットシーケンスあるいは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のうち、再同意の得られた検体 (29トリオ検体を含む31症例 (93検体)) を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。このうち、16症例のシーケンスデータが返却され、現在データを解析中である。

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遺伝性造血不全のレジストリ」の構築を進めるため、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査承認後、46施設の施設長の研究実施許可を得た。さらに、中央倫理審査を認めない9施設の倫理審査承認と研究実施許可が得られた。令和3年5月から、疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始し、令和4年度も登録を進めた。

これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2017を出版してから5年

が経過し、その間にDBAやその他の遺伝性骨髄不全の研究分野では大きな進歩が見られた。そのため、遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2017の改訂が必要となった。本年度は、令和5年度に改訂版を出版することを目指して改訂作業を進めた。

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%は原因遺伝子が不明であり、長期予後についても、全体像が明らかではない。AMED 国土班により、全ゲノムシーケンス (WGS) が可能となったため、再同意が得られた検体を両親の検体とともにトリオ検体でWGS解析を行った。これにより、ターゲットシーケンスやエクソームシーケンスでは同定できなかった構造異常などのゲノム異常が明らかとなり、さらに約10%のDBAで原因遺伝子同定が期待できる。

長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

E. 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。本研究班の成果に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。令和5年度に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版するための改訂作業を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. **Hum Genome Var.**

2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.

- 2) Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sato T, Kobayashi A, Kudo K, Kamio T, Sasaki S, Kawaguchi K, Watanabe K, Ito E*. Mechanism of KIT gene regulation by GATA1 lacking the N-terminal domain in Down syndrome-related myeloid disorders. **Sci Rep**. 2022 Nov 29;12(1):20587. doi: 10.1038/s41598-022-25046-z. PMID: 36447001. (*corresponding author)
 - 3) Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, Ogawa Y, Ootani K, Ito E, Tanaka T, Watanabe K, Yoshida Y, Kimura N, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S. Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 2022 Aug 18;107(9):2545-2555. doi: 10.1210/clinem/dgac362. PMID: 35730597.
 - 4) 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 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374. PMID: 35846220. (*corresponding author)
 - 5) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNP1-MLLT10 fusion: the first case report. **Blood Adv**. 2022 May 24;6(10):3162-3166. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. PMID: 35139176.
 - 6) Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E*. *BRAF* V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022 Jul 1;107(7):1719-1725. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. PMID: 35295077. (*corresponding author)
 - 7) 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. PMID: 35321919.
 - 8) 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. PMID: 34133388.
 - 9) Ito E. Bone marrow failure and TP53 activating mutations. **Rinsho Ketsueki**. 2022;63(9):1115-1125. doi: 10.11406/rinketsu.63.1115. PMID: 36198537.
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. (教育講演) 造血不全と *TP53* 活性化変異. 第84回日本血液学会学術集会 (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

遺伝性鉄芽球性貧血

研究分担者 張替 秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

症例は1歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち*ALAS2*及び*SLC25A38*の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含めエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のない*HSPA9*遺伝子の変異が認められた。最終的に、*HSPA9*が原因遺伝子と結論し論文発表を行った。

D. 考察

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計29例登録され、うち69%と大多数は*ALAS2*の異常を認めた。その他に同定された変異は*SLC25A38*遺伝子とミトコンドリアDNA欠損のみであった。今回、*HSPA9*変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに同定・報告した。本研究結果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

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) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K,

- Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. **Mol Cell Biol**. 2022 Dec 15;42(12):e0014322. doi: 10.1128/mcb.00143-22. PMID: 36374104.
- 2) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. **Sci Rep**. 2022 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2. PMID: 36028755.
- 3) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. **Sci Rep**. 2022 May 30;12(1):9024. doi: 10.1038/s41598-022-12940-9. PMID: 35637209.
2. 学会発表
- 1) Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 2) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 3) Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous ALAS2 mutation. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 4) Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **The 64th American Society of Hematology** (2022 年 12 月 10 日-13 日, 米国・ニューオリンズ (Web 開催)) .
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

遺伝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（東海大学医学部医学科 客員教授）

研究要旨：HLA 適合ドナーがない FA 患者に両親からの HLA ハプロ一致移植が検討されるが、近年主流となっている PT-CY 法は、アルキル化剤の総量に制限のある FA では減量が必要で有効性に疑問が生じている。東海大学では GVHD 予防法として短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF を組み合わせ、3 例の FA 患者にハプロ一致移植を施行した。全例が生着し、急性および慢性 GVHD は制御可能で生存しており、PT-CY 法なしでのハプロ一致移植が可能であることが示された。また、診療ガイドラインの改正を行った。

A. 研究目的

Fanconi 貧血 (FA) の治療として造血細胞移植 (HSCT) は重要であるが、HLA 適合ドナーが得られない場合のハプロ一致移植における GVHD 予防法は確立されていない。FA 患者はアルキル化剤に感受性が高く通常の PT-CY 法を応用するのは難しく、短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF の組み合わせによる GVHD 予防を試み、FA に対するハプロ一致移植を確立する。

B. 研究方法

重症骨髄不全あるいは輸血依存の FA に対するハプロ一致移植において、移植前処置は既に確立した非血縁移植と同じくし、GVHD 予防法として従来 HLA1 抗原以上不一致移植で用いてきた短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF の組み合わせを試みた。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

対象は3例のFA患者で、移植時年齢は16歳、10歳、7歳、男性2例、女性1例であった。FA相補群はA群が2例、他の1例は検査中である。病期はRCC/RCMDが2例、SAAが1例であった。輸血状況は赤血球/血小板がそれぞれ100回以上/100回以上、12回/7回、0回/2週毎であった。ドナーはいずれもHLA-A, B,

DRB1不一致で母が1例、父が2例であった。移植細胞はいずれも骨髄で、有核細胞数はそれぞれ $1.37 \times 10^8/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $0.81 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $3.77 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、CD34陽性細胞数はそれぞれ $0.36 \times 10^6/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $3.09 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $8.39 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後) であった。生着は全例で得られ、好中球500個/ μL 以上に到達した日はそれぞれ19日、14日、10日であった。Short-tandem repeat (STR) 法によるドナーキメリズムは移植後28日の骨髄細胞でそれぞれ100%、95.5%、100%であった。急性GVHDはgrade 0、grade I、grade IIIがそれぞれ1例で、grade IIIの1例では治療としてPSL、MTX、ATGを投与し、MSCを3回のみ追加し、全身状態の低下なく制御された。慢性GVHDの合併はなく、全例が移植後1~21年に渡って生存している。

D. 考察

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、T細胞除去 (Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:571-6) や PT-CY (Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:310-7) などが報告されている。前者は急性GVHDの予防効果は良好であるものの、1次生着不全が12例中3例と多く、晩期拒絶もあって無イベント生存率は67%にとどまっている。後者ではFA患者のCY耐用量を考慮して移植後CY投与量を $25\text{mg}/\text{kg} \times 2$ に減量しており、12例中9例がgrade II以上の急性GVHDを、10例が慢性GVHDを合併しており、その後ATGを追加することでGVHD制御の改善を得ている。ドナー由来のT細胞のCYに対す

る感受性はFA患者より低いため、減量したCYではGVHD予防効果が不十分であったと考えられる。

本研究ではGVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを用いたが、GVHDの抑制効果はほぼ良好で、1例がgrade IIIの急性GVHDと判断されたが、下痢がstage 2+に至った期間は僅かで、全身状態も保たれ、MSCの投与も3回のみであった。本例では移植細胞数が通常の3倍を超えており、T細胞の移入量が多かったことが急性GVHDの誘因となった可能性が考えられる。他の移植関連合併症としては、2例で敗血症を合併したがCRPのピークは10mg/dL未満で重篤に至らず、真菌感染症では β -D-glucanの上昇のみ、ウイルス感染ではCMV、EBVの再活性化のみで、いずれも臨床症状は伴わなかった。

E. 結論

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせは過度な免疫抑制状態なしで適切なGVHD予防効果を発揮する可能性が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. **Int J Hematol.** 2023 Mar;117(3):421-427. doi: 10.1007/s12185-022-03489-4. PMID: 36403180.
- 2) Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285.
- 3) Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual

analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. **Int J Hematol.** 2022 Nov;116(5):787-797. doi: 10.1007/s12185-022-03426-5. PMID: 36056987.

- 4) Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, 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, Atsuta Y, Kodera Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.022. PMID: 35803526.
- 5) Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VIIth, IXth, and Xth Cranial Nerve Paralysis. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554.
- 6) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. **Int J Hematol.** 2022 Jul;116(1):28-40. doi: 10.1007/s12185-022-03383-z. PMID: 35594014.
- 7) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. **Int J Hematol.** 2022 Jun;115(6):882-889. doi: 10.1007/s12185-022-03318-8. PMID: 35397766.
- 8) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022

2. 学会発表

- 1) 外山大輔, 秋山康介, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. ハプロロー致移植を施行したファンconi貧血の3例. **第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会**(2023年2月10日-12日, 名古屋).
- 2) 秋山康介, 外山大輔, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討. **第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会**(2023年2月10日-12日, 名古屋).
- 3) 杉下友美子, 柴田真由子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD)症候群の2例. **第84回日本血液学会学術集会**(2022年10月14日-16日, 福岡(ハイブリッド開催)).
- 4) 柴田真由子, 杉下友美子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 進行速度が異なる2例の若年型Krabbe病に対する造血幹細胞移植. **第84回日本血液学会学術集会**(2022年10月14日-16日, 福岡(ハイブリッド開催)).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授）

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

- ① ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。
- ② 調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。
- ③ 患者および家族に対して面談・介入開始時に統一した説明文を用いて文書による同意を得る。同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明を

する。協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

C. 研究結果

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。今回、新たな知見としてCDAの中でも最も頻度の低いIII型が疑われた孤発例においてRACGAP1の複合ヘテロ接合性バリエーションが検出された。RACGAP1はCDA III型の責任遺伝子がコードするMKLP1とともに細胞質分裂に関与するcentralspindlin complexを形成しており、機能解析とあわせてCDA III型の新規責任遺伝子であることが示された（Wontakal SN. Blood 2022;139:1413-1418）。

また、CDAの中でも最も頻度の低いIII型が疑われた3家系（スペイン人とセファルディ系ユダヤ人、もう1家系は記載なし）においてRACGAP1の複合ヘテロ接合性バリエーションが検出された。RACGAP1はCDA III型の責任遺伝子がコードするMKLP1とともに細胞質分裂に関与するcentralspindlin complexを形成しており、機能解析とあわせてCDA III型の新規責任遺伝子であることが示された（Hernandez G.Haematologica 2023;108:581-587）。

なお、国内で臨床的にCDAと診断された症例を対象にエクソーム解析を行い、検討したが、新たな遺伝子異変は同定されなかった。

D. 考察

本研究班の活動により、我が国でもCDA患者が一定数存在することを示されてきたが、諸外国に比べ稀なのか、軽症例が見逃されているかは、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*、*C150RF41* (I型)、*SEC23B* (II型)、*KIF23* (III型)、*KLF1* (IV型)、*GATA1* (Ⅱ型)、*VPS4A*の変異が報告されているが、それぞれの症例数が極めて少ないため、国内における状況は明らかでない。なお、最近、*SEC23B*が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。この遺伝子変異の国内での報告例はないが、今後検討する必要がある。今回、新たな遺伝子として*RACGAPI*がCDA III型の責任遺伝子として報告された。国内での検討も必要であろう。

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) Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy on newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a nationwide, multicenter, phase II trial including randomization in the very high-risk group. **Lancet Haematol.** (in press)
- 2) Ohki K, Butler E, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann A, Moericke A, Boer J, Cave H, Cazzaniga G, Yeoh A, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh M, Norén-Nyström U, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas O, Harrison C, Moorman A, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: A retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. **Leukemia.** 2023 Jan;37(1):212-216. doi:

10.1038/s41375-022-01737-4. PMID: 36309560.

- 3) Elitzur S, Vora A, Burkhardt B, Inaba H, Attaerbaschi A, Baruchel A, Escherich G, Gibson B, Liu HC, Loh M, Moorman A, Moericke A, Pieters R, Uyttebroeck A, Baird S, Bartram J, Barzilai-Birenboim S, Batra S, Ben-Harosh M, Bertrand Y, Buitenkamp T, Caldwell K, Drut R, Geerlinks A, Gilad G, Grainger J, Haouy S, Heaney N, Huang M, Ingham D, Krenova Z, Kuhlen M, Lehrnbecher T, Manabe A, Niggli F, Paris C, Revel-Vilk S, Rohrlrich P, Sinno M, Szczepanski T, Tamesberger M, Warriar R, Wolf M, Nirel R, Izrael S, Borkhardt A, Schmiegelow K. EBV-driven lymphoid neoplasms associated with ALL maintenance therapy. **Blood.** 2023 Feb 16;141(7):743-755. doi: 10.1182/blood.2022016975. PMID: 36332176.
- 4) Attarbaschi A, Moricke A, Harrison CJ, Mann G, Baruchel A, Benoit Y, Conter V, Devidas M, Elitzur S, Escherich G, Hunger S, Horibe K, Manabe A, Loh M, Pieters R, Schmiegelow K, Silverman LB, Stary J, Vora A, Pui CH, Schrappe M, Zimmermann M, on behalf of the Ponte di Legno Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group. Outcome of childhood non-infant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/*KMT2A*-rearrangements in a modern therapy era: a retrospective international study of 629 patients. **J Clin Oncol.** 2023 Mar 1;41(7):1404-1422. doi: 10.1200/JCO.22.01297. PMID: 36256911.
- 5) 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. PMID: 34714526.
- 6) 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. PMID: 34729770.

- 7) 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. PMID: 34192312.

2. 学会発表

- 1) Hatta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F, Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima K, Koh K, Manabe A, Horibe K, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Nelarabine and Intensified Administration of L-asparaginase for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (JPLSG T-11/JALSG T-ALL-211-U): An Intergroup Phase 2 Study. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオリンズ (Web開催)).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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、骨髄病理標本を日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一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、遺伝性骨髄不全症候群に関連する遺伝子変異をターゲットシーケンスにより検討した。結果として、本年度は血液疾患182例に対して、ターゲットシーケンスを実施し、ファンconi貧血13例、溶血性貧血12例、先天性角化不全症5例、ダイヤモンド・ブラックファン貧血3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、診療ガイドラインを作成した。中央診断および遺伝子診断により遺伝性骨髄不全症候群の診断精度の向上が可能となり、診療ガイドライン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、未だ原因遺伝子が明らかでない患者が約30%に存在する。

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

本研究では、日本小児血液・がん学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、包括的に登録するとともに、DCの原因遺伝子の探索を行った。

B. 研究方法

名古屋大学小児科に中央診断の事務局を設置し、再生不良性貧血（AA）、骨髄異形成症候群（MDS）、あるいは先天性造血不全症候群（CBFS）が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。中央診断およびそ

れに伴う検査については患者、または保護者の同意を取得した後に行うこととした。

骨髄・末梢血塗抹標本のレビューは、名古屋大学小児科で施行した。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

本年度は、遺伝性造血不全症候群を疑った患者（n=182例）に対して、ターゲットシーケンスを実施した。結果、ファンconi貧血13例、溶血性貧血12例、先天性角化不全症5例、ダイヤモンド・ブラックファン貧血3例に対する遺伝子診断を行った。これらの結果をもとに、特に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学会発表、

および論文報告を行った。

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) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaya M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y. Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort. **Am J Hematol**. 2023 May;98(5):E102-E105. doi: 10.1002/ajh.26874. PMID: 36740830.
- 2) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y.

Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. **Sci Rep**. 2022 Aug 26;12(1):14589. doi: 10.1038/s41598-022-14161-6. PMID: 36028527.

- 3) 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 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374. PMID: 35846220.
- 4) Narita A, Miwata S, Imaya M, Tsumura Y, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Taniguchi R, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y. Minor PNH clones do not distinguish inherited bone marrow failure syndromes from immune-mediated aplastic anemia. **Blood Adv**. 2022 Apr 26;6(8):2517-2519. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006044. PMID: 35073572.
- 5) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. **J Clin Immunol**. 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0. PMID: 35902420.
- 6) 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. PMID: 34729770.
- 7) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2022 Mar 1;44(2):e438-

e441. doi: 10.1097/MPH.0000000000002254.
PMID: 34310468.

2. 学会発表

- 1) 佐治木大知, 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 川島希, 西川英里, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植を行った重症型βサラセミアの2歳男児. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演).
- 2) 佐治木大知, 成田敦, 山下大紀, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. ドナー特異的抗HLA抗体に対して抗体除去療法後にPT-Cyハプロ移植を行った重症型βサラセミア. **第5回東海北陸HLA研究会** (2022年8月7日, 名古屋 (Web開催)). (口演).
- 3) Narita A, Takahashi Y. Investigation of telomere length shortening in pediatric aplastic anemia and congenital bone marrow failure. **The 6th Annual International Congress of Blood and Marrow Transplantation (ICBMT 2022)** (2022年9月1日, 韓国・釜山). (口演).
- 4) 津村悠介, 村松秀城, 西尾洋介, 佐治木大知, 前村遼, 若松学, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾信博, 小島勢二, 高橋義行. 全エクソーム解析によって診断したALPS-phenotypeを有する10q23欠失症候群. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (ポスター).
- 5) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Sajiki D, Tsumura Y, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群の診断におけるPNHクローンの有用性. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭).
- 6) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Okuno Y, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Ohara O, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群に

対するプロテオミクス解析による診断検査. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭).

- 7) 山森彩子, 濱田太立, 村松秀城, 佐治木大知, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 若松学, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 奥野友介, 小島勢二, 高橋義行. 小児骨髄不全コホートにおいて FPD-MM が疑われた<I>RUNX1</I>バリエント患者9名. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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 特任教授）
大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学 教授）
研究協力者 槍澤 大樹（東京女子医科大学医学部 准教授）
山本（下島）圭子（東京女子医科大学医学部 講師）
小倉 浩美（東京女子医科大学医学部 非常勤講師）
青木 貴子（東京女子医科大学病院 臨床検査技師）

研究要旨：先天性溶血性貧血を正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャシーケンス（TCS）検査法を開発し、脱水型遺伝性有口赤血球症（DHS）患者を対象にした変異解析を行った。2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析したところ、12家系には、*PIEZO1*または*KCNN4*の病原性バリエーションを同定した。10家系に7種類のヘテロ接合*PIEZO1*バリエーション（1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異）を同定した。その中で、2つのバリエーション（p.A427_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T）は新規変異であった。ヘテロ接合型*KCNN4*バリエーションは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病因遺伝子変異として同定された。DHS患者は多くの場合、ほとんど症状を伴わずに溶血が完全または部分的に代償されているが、輸血をしていない患者や散発的な輸血のみを行っている患者であっても、鉄過剰症は普遍的な所見であり、これは進行性の臓器損傷を引き起こす。また、診断時のフェリチンレベルが患者の年齢と相関していることが明らかになっており、病歴、臨床検査所見からDHSが疑われる症例に対してTCS検査を疑うことは、輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症前に医療介入を実施し、脾臓摘出後の重篤な静脈血栓症を未然に防ぐ意味で極めて重要である。すべての内科、小児科、産婦人科医師にDHSの病態を周知し、効率的なスクリーニング体制を構築する上で、日本人DHSの疫学調査を実施し、詳細な自然歴の解明が望ましいと考えられた。

A. 研究目的

遺伝性有口赤血球症（HSt）は、赤血球膜の陽イオン透過性が異常に増加することによって引き起こされる先天性溶血性貧血の一型である。HStの最も多いサブタイプ（脱水型遺伝性有口赤血球症 [DHS] または遺伝性乾燥赤血球症 [HX]）は、赤血球形態観察、赤血球膜内外側の陽イオン濃度測定、または浸透圧勾配エクタサイトメーター（DGE）などのスクリーニング検査によって診断される。DHSは常染色体優性遺伝で発症する溶血性貧血で、有病率は1:50,000と推定されている。溶血の程度には多様性が認められ、通常軽度から中等度の溶血を特徴とするため、しばしば鑑別診断で見落とされる可能性がある。血算では網赤血球数増加、MCHCおよびMCH増加が観察される一方で、MCVはわずかに増

加する。既往歴では周産期浮腫の病歴が特徴的とされている。臨床検査所見では、室温で保存された赤血球からのカリウムイオンの損失による偽高カリウム血症を示す可能性が特徴である。さらに、DHSは鉄過剰症と関連していることが多く、肝機能障害、耐糖能異常、下垂体不全、および心不全を発症する可能性がある。

2012年に、DHSはピエゾ型機械刺激感受性カルシウムチャンネル1遺伝子（*PIEZO1*; MIM*611184）の変異に関連していることが初めて特定された。*PIEZO1*は、機械的刺激をカルシウム流入に変換する機械刺激感受性イオンチャンネルをエンコードする。同定されたミスセンスバリエーションは、機能獲得型*PIEZO1*表現型を示し、DHS患者のRBCにおける陽イオンの透過性の増加が説明可能で、偽高カ

リウム血症および/または周産期浮腫を伴うまたは伴わない脱水型遺伝性有口赤血球症-1 (DHS1: OMIM#194380) は、PIEZO1活性亢進によって引き起こされる優性遺伝性の赤血球膜異常症と理解されている。

2015年に、カルシウムイオン依存性カリウム選択的 Gardos チャンネルをコードする別の遺伝子、カリウム中間/小コンダクタンスカルシウム活性化チャンネル サブファミリーNメンバー4遺伝子 (KCNN4; MIM*602754) が、DHSと関連していると特定された。脱水型遺伝性有口赤血球症-2 (DHS2: OMIM#616689) は、KCNN4 のヘテロ接合変異によって引き起こされることが明らかになった。

我々は患者の先天性溶血性貧血を正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャシーケンス (TCS) 検査法を開発し、既に遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis; HS) の遺伝的背景を報告した。本研究では、日本人のHS患者、特にDHSに関連する患者で特定されたゲノム変異体を報告する。

B. 研究方法

2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析した。まず、AGLT (acidified glycerol lysis test) 法を用いた赤血球膜浸透圧脆弱性試験、フローサイトメトリーによる赤血球浸透圧脆弱性試験 (FCM-OF)、エオジン5'-マレイミド (EMA) 結合試験を実施した。DHSが疑わしい症例としては、先天性溶血性貧血が疑われ、免疫学的溶血性貧血が否定されること、胎児腹水の既往があること、赤血球輸血が原因ではないヘモクロマトーシスを認めること、臨床検査所見では有口赤血球・標的赤血球を認めること、MCV高値、FCM-OFにおける残存赤血球の増加、EMA結合能が正常または増加とした。

末梢血からゲノムDNAをQIAGEN社のQIAamp DNA extraction kitを用いて抽出した。Agilent Technologies社製のHaloplex HS enrichment systemを用いて、74の候補遺伝子をターゲットとしたパネルを作成した。Illumina社のMiseq Platformを用いてシーケンシングを行い、データはヒトゲノムデータ GRCh37/hg19と照合した。FASTQファイルはSureCall v3.5を用いてバリエーション解析を行った。フィルタリングの流れは、(1) 1000人ゲノムデータで1%未満、(2) synonymous variantを除く、(3) ア

レル頻度が30%未満やread depthが低いものを除く、(4) CADD_phredが20以上、とした。バリエーションはIntegrative Genomics Viewer (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>) を用いて目視でも確認した。得られたバリエーションはAmerican College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) のガイドラインに則って評価した。バリエーションはダイレクトシーケンシングでも確認した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、所属研究機関の倫理委員会の承認を得て行った。対象者から書面によるインフォームドコンセントを取得した後、血液サンプルの採取、主治医から病歴や身体所見を含む臨床情報の収集を行った。

C. 研究結果

調査した 20 家系のうち12家系には、ACMG/AMP ガイドラインに従って、PIEZO1またはKCNN4 の病原性または病原性の可能性が高いバリエーションを持っていることが示された (診断率60%)。すべてのバリエーションは、サンガー法による塩基配列決定により確認できた。10家系に7種類のヘテロ接合PIEZO1バリエーション (1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異) を同定した。その中で、2つのバリエーション (p.A427_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T) は新規変異であり、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) および gnomAD (<http://www.gnomad-sg.org/>) に掲載されていなかった。一症例で同定されたp.A1457Vバリエーションについては、dbSNP データベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) に含まれていたが (ID=rs532444891) 日本人集団におけるマイナーアレル頻度は0.00155であり、一般集団では非常に稀であることが明らかになった。ヘテロ接合型 KCNN4 バリエーションは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病因遺伝子変異として同定された。

D. 考察

この研究では、DHSの疑いのある12症例のうち、10症例 (83%) がPIEZO1バリエーションを有していた。10症例のうち4人 (40%) にはp.L2495_E2496dupが同定されたが、この変異は日本人以外にも繰り返し同定される変異であった。p.L2495_E2496dupは、 $\alpha 2$

および α 3細胞内COOH末端ドメインの接合部に位置し、イオンチャネルの細孔形成に関与すると予測されていて、変異により親水性に変化を引き起こす可能性が示唆された。先行研究では、DHSの64家系からの126名の被験者を後方視的に検討することで、19家系がPIEZO1バリエントを示し、19家系のうちの10家系（53%）がp.L2495_E2496dupを有していた。他のPIEZO1バリエント（p.V598M、p.T2014I、p.R2488Q）は日本人集団で最初に特定され、そのうちの2つ（p.V598Mおよびp.T2014I）は複数の家系で同定されている。PIEZO1は、機械的刺激をカルシウム流入に変換する機械刺激感受性イオンチャネルをコードし、DHS1関連PIEZO1バリエントの機能研究では、部分的な機能獲得表現型が示され、多くの変異体がチャネルの不活性化の遅延を示した。

DHS患者は多くの場合、ほとんど症状を伴わずに溶血が完全または部分的に代償されているが、輸血をしていない患者や散発的な輸血のみを行っている患者であっても、鉄過剰症は普遍的な所見であり、これは進行性の臓器損傷を引き起こす。診断時のフェリチンレベルが患者の年齢と相関していることが以前に報告されたが、本研究でもPIEZO1変異を有する患者は8歳の小児例を除いてフェリチン値の上昇を示した。Maらは、マウスにおける機能獲得PIEZO1対立遺伝子の構成的な発現、あるいはマクロファージにおける発現が鉄調節因子ヘプシジンのレベルを低下して鉄過剰を引き起こすことを示した。すなわち、PIEZO1がマクロファージの食生活性とそれに続く赤血球代謝回転の重要な調節因子であることを示した。彼らの発見は、DHS1患者の高フェリチン血症を治療するための新しい端緒になる可能性があると考えられた。

一方、KCNN4は、Ca²⁺活性化K⁺チャネルをエンコードする。KCNN4は炎症性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病などのいくつかの疾患と関連していると報告されているが、今のところKCNN4の生殖細胞系列の病原性バリエントは、DHS2との関連のみが示されている。現在までに、10種類のKCNN4バリエント（p.V222L、p.V282M、p.V282E、p.S314P、p.A322V、p.H328R、p.H340R、p.H340N、p.R352H、p.V369_Lys373del）がDHS2患者で報告されている。その中で、本研究で同定されたp.R352Hは繰り返して同定されている。本研究で新規に同定されたp.A279Tは、既報告のp.V282Mとp.V282Eの近傍に生じた変異であるが、KCNN4の231番目から289番目

のアミノ酸は、2ポアカリウムチャネルドメインを形成し、304番目から377番目のアミノ酸はカルモジュリン結合ドメインを形成する。これらの領域は高度に保存されており、KCNN4で重要な役割を果たしている。KCNN4変異を持つ患者赤血球では、チャネルコンダクタンスが増加すると考えられた。カリウムチャネル機能亢進につながるにもかかわらず、KCNN4の機能獲得はRBC脱水と体系的に関連しておらず、現在までにルーチンの血液検査ではDHS1を明確に診断できていない。

DHS1をHSと鑑別診断することは極めて重要である。血栓症のリスクを悪化させられると思われるため、DHS1患者の脾臓摘出は避けるべきである。特にDHS1では、脾臓摘出後の血栓性イベントが主要なリスクと呼ばれている。私たちの研究では、DHS1の脾臓摘出患者で血栓性イベントが頻繁に発生した。一方、DHS2を有する脾臓摘出患者では、血栓性イベントは発生していない。この事実は4人のDHS2脾臓摘出患者のいずれも血栓症を経験しなかったという報告と矛盾していなかった。現在までに、DHS2の報告症例数はDHS1よりもかなり少ないため、DHS2に対する脾摘術の是非については決定的な結論を導き出すことは時期尚早と考えられる。症例情報のさらなる評価が必要であり、遺伝子診断を受ける前に脾臓摘出された患者は、長期間注意深く監視する必要がある。

赤血球膜異常症を対象にした赤血球膜機能検査には、赤血球膜表面積の半定量法であるEMA結合能検査とFCM-OF検査がHSの診断に適していることが知られている。我々は、DHS1・2症例に対してEMA結合能検査は正常または増加すること、FCM-OFが有意に上昇（浸透圧抵抗性の低下）することを明らかにしている。本疾患では赤血球からのカリウム漏出を引き起こし、それに伴う水の正味の損失が赤血球の脱水、収縮、脆弱性、および溶血を引き起こすと考えられている。DHS1・2診断におけるFCM-OFの有用性は欧米で繁用されているDGEとの比較検討を実施することで明らかになると考えられた。

E. 結論

DHSの診断において、TCS検査が有用であることが明らかになった。病歴、臨床検査所見からDHSが疑われる症例に対してTCS検査を疑うことは、輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症前に医療介入を実施し、脾臓摘出後の重篤な静脈血栓症を未然に防

ぐ意味で極めて重要である。すべての内科、小児科、産婦人科医師にDHSの病態を周知し、効率的なスクリーニング体制を構築する上で、日本人DHSの疫学調査を実施し、詳細な自然歴の解明が望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Grace RF, van Beers EJ, Vives Corrons JL, Glader B, Glenthøj A, Kanno H, Kuo KHM, Lander C, Layton DM, Pospíšilová D, Viprakasit V, Li J, Yan Y, Boscoe AN, Bowden C, Bianchi P. The pyruvate kinase deficiency global longitudinal (Peak) registry: rationale and study design. **BMJ Open**. 2023 Mar 23;13(3):e063605. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063605. PMID: 36958777.
- 2) Nakahara E, Shimajima Yamamoto K, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of *PIEZO1* and *KCNN4* in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. **Hum Genome Var**. 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
- 3) Tamura T, Shimajima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. **Am J Med Genet A**. 2023 Jun;191(6):1632-1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. PMID: 36916329.
- 4) Tamura T, Yamamoto Shimajima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. **Am J Med Genet A**. 2023 Feb;191(2):400-407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. PMID: 36345653.
- 5) Imashuku S, Suemori S, Wakamatsu M, Okuno Y, Muramatsu H, Makino S, Miyoshi T, Chonabayashi K, Kanno H. Juvenile hemochromatosis with non-

transfused hemolytic anemia caused by a de novo *PIEZO1* gene mutation. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2023 May 1;45(4):e510-e513. doi: 10.1097/MPH.0000000000002639. PMID: 36898020.

- 6) Nato Y, Kageyama Y, Suzuki K, Shimajima Yamamoto K, Kanno H, Miyashita H. A novel *SPTAI1* mutation in a patient with hereditary spherocytosis without a family history and coexisting Gilbert's syndrome. **Intern Med**. 2023 Jan 1;62(1):107-111. doi: 10.2169/internalmedicine.9478-22. PMID: 35650129.
- 7) 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. PMID: 35030251.
- 8) 山本圭子, 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. 【血液疾患の診断・治療に有用な新しい検査】網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血の診断. **血液内科** 2022;84(5):635-640.

2. 学会発表

- 1) 土屋裕美子, 小林博人, 菅野仁, 山本俊至. γ δ T細胞を用いた腫瘍免疫療法に対する培養の改良の可能性. 第26回日本がん免疫学会総会 (2022年7月20日-22日, 松江) .
- 2) 松田和樹, 千野峰子, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血部門における産科危機的出血への対応と今後の課題. 第153回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会 (2022年2月26日, Web開催) .
- 3) 町元菜紗, 鈴木恭子, 阿部華子, 松田明奈, 眞弓怜奈, 深江俊愛, 権田裕亮, 米山俊之, 水谷亮, 嶋泰樹, 西崎直人, 織田久之, 藤村純也,

新妻隆広, 大日方薫, 菅野仁, 清水俊明. 乳児期早期から重症貧血を呈した遺伝性耐熱奇形赤血球症の1例. **第125回日本小児科学会学術集会** (2022年4月15日-17日, Web開催) .

- 4) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における交差適合試験不適合供給患者の輸血効果について. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .
- 5) 及川美幸, 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院で調製したクリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

ファンconi貧血の遺伝子解析

研究分担者 高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

研究要旨：日本人でファンconi貧血 (FA) を疑われた患者の遺伝子解析を継続実施している。本年度は、合計2例の症例解析の依頼を受け、一例について実施完了し、一例について現在実施中である。

A. 研究目的

ファンconi貧血 (FA) は骨髄不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを呈し、稀ながら、その重篤な症状と診断治療法の確立の遅れから特に小児の臨床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、日本人FAと類似疾患の分子疫学を明らかにすることを目的として継続実施している。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

本年度は、1例のFA症例の分子診断を行い、もう

一例について検討を行っている最中である。

再生不良性貧血症例で、2回の染色体脆弱試験にて脆弱性が検出されないにもかかわらず、ターゲットシーケンスで *FANCG* の2箇所の変異を検出された症例について依頼を受け、ゲノムからのPCRとサンガーシーケンスによる確定を行った。PCR産物を制限酵素によってカットしてシーケンスすることにより、二箇所の *FANCG* 変異が別々の染色体由来であることが示唆された。さらに両親のゲノムを調べることにより、2つの *FANCG* 変異がそれぞれの親から遺伝していることが確認され、この症例においては、*FANCG* の2つのアレルにそれぞれ変異が存在し、ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。

D. 考察

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べきである。そのためには、研究の継続性が重要であり、来年度に向けて研究メンバーの更新が必要と考える。また、データとサンプルの Repository の体制を整えることが必要と思われる。

E. 結論

今後もこのような研究を継続する。

F. 研究発表

- 論文発表
- 1) Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S,

Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers. **Cancer Med.** 2023 Mar;12(6):6594-6602. doi: 10.1002/cam4.5430. PMID: 36345163.

- 2) Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. **Life Sci Alliance.** 2022 Jul 29;5(12):e202201584. doi: 10.26508/lsa.202201584. PMID: 35905994.

2. 学会発表

- 1) Katsuki Y, Abe M, Fujita M, Takata M. ワークショップ「Comprehensive understanding for radiation biology and genome stress by young scientists 若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムストレスの統合的理解」: 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の制御機構. (Ubiquitin signaling-mediated mechanism for recruiting SLX4 during replication-coupled DNA crosslink repair). **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪).
- 2) Takata M, ALVI ENC, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, QI F, Okamoto Y, Anfeng MU A. DNA 損傷感受性および複製ストレス応答増強におけるヒト SLFN11 および関連マウス遺伝子の解析. **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪). (口頭).
- 3) Takata M, Mu A. International Session 6. "Recent advances in anti-tumor therapies targeting DNA metabolism" 「DNA 代謝を標的とした抗腫瘍療法の新展開」: 抗がん化学療法後の細胞運命を決定する SLFN11 遺伝子とそのファミリー. (SLFN11 gene and its family that govern cell fate decisions following cancer chemotherapy). **第 81 回日本癌学会学術総会** (2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜).
- 4) Takata M. (招待講演) Symposium Cutting edge science in hematology 2022 「血液学の cutting edge2022」 Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: DNA repair and metabolism together protect the genome

and hematopoiesis. ファンconi貧血とアルデヒド代謝欠損症候群 (ADDS): DNA 修復とアルデヒド代謝のゲノム安定性と造血における役割. **第 84 回日本血液学会学術集会** (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)).

- 5) 高田 穰. (招待講演) 抗がん化学療法の臨床効果はどう決まる: 基礎研究の視点から. **令和 4 年度岡山大学第二内科同門総会・開講記念講演会** (2022 年 11 月 26 日, 岡山).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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

小児先天性貧血に対する造血細胞移植の適応と前処置に関する検討

研究分担者 大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
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 特任教授）
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）
足立 俊一（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 准教授）
白山 理恵（産業医科大学小児科学教室 修練指導医）

研究要旨：造血細胞移植は、Diamond-Blackfan 貧血（DBA）をはじめとした小児先天性貧血において血液学的治癒をもたらす治療法である。個々の症例毎に移植適応は慎重に検討する必要がある、治療関連毒性の軽減から強度減弱前処置が望まれる。今回、DBA 6名、GATA1 関連先天性貧血 2名、SPTA1 関連遺伝性球状赤血球症 1名を対象に検討した。DBA の6名、GATA1 関連溶血性貧血の1名は輸血依存のため用量調整ブスルファンを用いた骨髄移植を行った。5名が初回移植で生着し、2名が急性期・慢性期合併症により生着不全となり、再移植により生着を得た。全例生存し、悪性腫瘍など晩期合併症を発症した症例はなかった。遺伝性球状赤血球症患者は既存治療抵抗性と赤血球輸血依存から骨髄移植を計画しており、GATA1 関連赤芽球癆患者はステロイド反応性があり、経過観察中である。小児先天性貧血に対する強度減弱前処置として用量調整ブスルファンレジメンは許容可能な前処置法と考えられるが、長期的な安全性を含め慎重な経過観察が必要である。疾患と症例毎に移植適応を検討するため、さらなる症例情報の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

造血細胞移植は、小児先天性貧血において血液学的治癒を得ることが可能な治療法である。移植適応となる代表疾患として、リボソーム機能障害を病因とするDiamond-Blackfan 貧血（DBA）が挙げられる。近年の移植技術向上に伴い先天性溶血性貧血の根治を目的に造血細胞移植を受ける症例が増加している。いずれの疾患においても既存治療に対する不応または抵抗性や赤血球輸血依存を移植適応の理由とするが、移植関連合併症や晩期合併症の観点から移植適応は慎重に検討する必要がある。移植方法に関しては、DBAではがん素因、溶血性貧血では赤芽球形成過多による拒絶リスク、また両疾患において赤血球輸血依存に伴う鉄過剰症による臓器障害を考慮した前処置強度の決定が必要となる。今回先天性貧血に対する至適な治療選択を目的として、移植適応や用量調整Busulfan（BU）を用いた強度減弱

前処置の有効性について検討した。

B. 研究方法

DBAもしくは先天性溶血性貧血と診断し、2015年4月から2023年3月までの8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。兵庫県立こども病院 田村彰広先生、小阪嘉之先生、久留米大学 中川慎一郎先生、佐世保共済病院 上玉利彰先生、産業医科大学 白山理恵先生に臨床情報の提供、東京女子医科大学 菅野仁先生にDBAスクリーニングの赤血球酵素活性測定と遺伝子解析、弘前大学 伊藤悦朗先生、照井君典先生に遺伝子解析のご協力を得て行った。BUは単回試験投与を行い、得られた血中濃度をもとに、統計解析ソフトウェアを用いてcumulative AUCを算出した。輸血依存期間、移植前フェリチン値を参考に個々の

BU投与量を決定した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

*RPS19*もしくは*RPS26*遺伝子ヘテロ接合性variantを同定したDBA 6名、*GATA1*遺伝子にヘミ接合性variantを同定した*GATA1*関連先天性貧血2名および*SPTA1*遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定した遺伝性球状赤血球症1名を解析対象患者とした。

DBAの6名(男性:3名、女性:3名)は、ステロイド治療に不応もしくは抵抗性となり、輸血依存となったため全例造血細胞移植を施行した。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳(範囲:1.8-23歳)であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不一致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月(範囲:4-78か月)、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL(範囲:271.7-2174.0 ng/mL)であった。全例初回移植では用量調整BUを前処置とし、BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr(範囲:60-75 mg/L×hr)であった。5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群(SOS)を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。Grade III以上の急性GVHDを発症した症例はなかったが、完全キメラを得た1名で移植後難治性免疫性血球減少症と慢性GVHD(難治性下痢症)を発症した。免疫性血球減少症のコントロールがつかず、二次性生着不全となり、初回移植後23か月後にHLA一致同胞から再度骨髄移植を施行した。移植後1か月経過し、完全キメラを得て、現在経過観察中である。移植後観察期間の中央値は60.5か月(範囲:24-89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。

*GATA1*関連先天性貧血と診断した2名の病型は、赤芽球癆(RCA)が1名、溶血性貧血が1名であった。RCAと診断した1名は、1歳時に正球形貧血を指摘され、遺伝子検査で*GATA1* splice site variant(c.218_220delinsATTGA)を同定した。ステロイド加療への反応は良好で、間欠的なステロイド加療で

輸血依存なく、成長障害など有害事象もなく経過している。溶血性貧血と診断した1名は、新生児貧血を認め、当初はRCAと診断され赤血球輸血で経過をみられたが、2歳以降自然に輸血依存から脱却し経過観察された。20歳時に溶血性貧血の進行により再度赤血球輸血依存となり、この際に赤血球アデノシンデアミナーゼ活性上昇と新規の*GATA1* variant(c.920G>A, p.R307H)を同定された。22歳以降は頻回の赤血球輸血を要したため、造血細胞移植適応と判断した。赤芽球形成過多に対するpreconditioningとしてHydroxyureaを併用し、24歳時にHLA一致同胞より用量調整BU(cumulative AUC 75 mg/L×hr)を用いて骨髄移植を行った。移植後3年経ち、輸血依存や重篤な移植後合併症なく経過している。

*SPTA1*遺伝子異常による重症遺伝性球状赤血球症と診断した1名は、新生児期より溶血性貧血を認め、赤血球輸血依存となった。3歳時に脾臓摘出術を施行し、赤血球輸血頻度は減少したものの、Hb 6.5-7 g/dLで経過し、貧血症状が出現した。10歳時に小型赤血球、EMA結合能低下、赤血球浸透圧脆弱性試験陽性、還元型グルタチオン高値であり、*SPTA1*遺伝子に複合ヘテロ接合性variants(c.6516G>A, p.W2172X/c.6839A>G, p.Y2280C)を同定し、溶血性貧血を示す同胞も同variantsを有していたことから確定診断とした。脾摘後も赤血球輸血依存であり、造血細胞移植の適応と判断し、非血縁者間骨髄移植を計画中である。

D. 考察

DBAに対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。今回、用量調整BUを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整BUは許容可能な前処置法と考えられた。一方で、SOS合併例に一次性生着不全、難治性免疫性血球減少症合併例に二次性生着不全を認めた。急性期・慢性期の合併症リスクを集積し、個々の状態に応じた前処置法を選択する必要がある。

*GATA1*は、種々の遺伝子の転写制御因子のため、赤芽球癆、赤血球形成異常性貧血、溶血性貧血など様々な病型をとる。血液学的根治療法として造血細胞移植は有用だが、自然軽快や病型が変化する症例、ステロイドが有効な症例もあり、移植適応は慎重に判断する必要がある。至適な治療選択を行うためにもgenotype-phenotypeに関する知見の集積が望まれ

る。今回、新規に同定されたGATA1関連溶血性貧血の1名に用量調整BUを用いた骨髄移植を施行した。同疾患に対する造血細胞移植例の報告はなく、拒絶リスク低減のためのHydroxyureaの有効性を含め移植適応と前処置法についての更なる検討が必要である。

遺伝性球状赤血球症で造血細胞移植を施行された報告は限られる。移植適応の判断において、原疾患の同定は移植関連リスクを考慮する上で重要であり、その際に赤血球酵素活性や遺伝子解析による詳細な解析が有用である。

E. 結論

小児先天性貧血は、DBAをはじめ様々な疾患があり、近年、先天性溶血性貧血の原因遺伝子としてGATA1遺伝子が同定され、遺伝子解析技術の進歩により年々新規遺伝子が同定されている。いずれの疾患においても血液学的根治治療の選択肢として造血細胞移植が挙げられるが、稀少疾患であり、特に強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告例は限られる。疾患と症例毎に移植適応を慎重に検討するため、さらに診断と臨床経過の正確な情報を蓄積し、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望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. **Hum Genome Var.** 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
- 2) Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. PMID:

36776130.

- 3) Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. **Pediatr Neonatol.** 2023 Mar;64(2):225-226. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.09.012. PMID: 36437215.
 - 4) Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Feb;70(2):e29915. doi: 10.1002/pbc.29915. PMID: 35997526.
 - 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. PMID: 35030251.
 - 6) 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.** 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1. PMID: 35022413.
2. 学会発表
 - 1) 石村匡崇. 小児非腫瘍性血液疾患に関する登録事業の現況と課題. 第64回日本小児血液・がん学会JSPHO&JCCG 特別企画ジョイントシンポジウム (2022年11月26日, 東京) .
 - 2) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血の非血縁者間骨髄移植における用量調整ブスルファンレジメンの有効性と移植関連合併症の検討。「遺伝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」班 (伊藤班) 令和4年度班会議 (2022年8月

25日, Web開催) .

- 3) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 平野直樹, 足立俊一, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 照井君典, 伊藤悦朗, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)) .
- 4) 江口克秀, 石村匡崇, 遠渡沙緒理, 高橋義行, 大賀正一. Clinical utility of eltrombopag for childhood aplastic anemia - a retrospective study in Japan -. **第28回小児再生不良性貧血治療研究会** (2022年1月16日, Web開催) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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26種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*HEATR3* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国の DBA 患者の約 40%は原因遺伝子が不明である。本年度も新規症例の把握と検体収集を行い、臨床的に DBA と診断された 14 例中 2 例（14%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 263 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、143 例（54.4%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 遺伝子変異を見出した。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

A. 研究目的

Diamond-Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として26種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*HEATR3* 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、AMEDの全ゲノム解析拠点（国土班）、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、正確な遺伝性骨髄不全症候群の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行う。

B. 研究方法

最初に、DBAで遺伝子変異が報告されている12種類のRP遺伝子（*RPS7*、*RPS10*、*RPS17*、*RPS19*、*RPS24*、*RPS26*、*RPS27*、*RPL5*、*RPL11*、*RPL26*、*RPL27*、*RPL35a*）と *GATA1* 遺伝子、5q-症候群の原因遺伝子 *RPS14* および私達が見出した新規骨髄不全症の原因遺伝子 *TP53* について、次世代シーケンサー（MiSeq）を用いてターゲットシーケンスを行った。変異が同定されない場合は、両親の検体と一緒にエクソーム解析を行い、原因遺伝子の同定を進めた。

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

（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に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い文書による同意を得たのち、解析を行った。

C. 研究結果

本年度は、新規症例14例の遺伝子診断を行い、2例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 1例、*RPS26* 1例）を同定した。これまでに263例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因遺伝子変異を見出した症例数は、143例（54.4%）となった。これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診療ガイドライン」の改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

D. 考察

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

日本小児血液・がん学会と連携を取りながら、エ

ビデンスに基づいたDBAの診療ガイドラインの改訂を行った。専門医だけでなく、一般小児科医への啓発活動にも役立つことが期待される。

E. 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。その成果をもとにエビデンスに基づいたDBAの診療ガイドラインの改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sato T, Kobayashi A, Kudo K, Kamio T, Sasaki S, Kawaguchi K, Watanabe K, Ito E. Mechanism of KIT gene regulation by GATA1 lacking the N-terminal domain in Down syndrome-related myeloid disorders. **Sci Rep**. 2022 Nov 29;12(1):20587. doi: 10.1038/s41598-022-25046-z. PMID: 36447001.
- 2) 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 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374. PMID: 35846220.
- 3) Tomizawa D, Tsujimoto SI, Tanaka S, Matsubayashi J, Aoki T, Iwamoto S, Hasegawa D, Nagai K, Nakashima K, Kawaguchi K, Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hiramatsu H, Shiba N, Terui K, Saito AM, Kato M, Taga T, Koshinaga T, Adachi S. A phase III clinical trial evaluating efficacy and safety of minimal residual disease-based risk stratification for children with acute myeloid leukemia, incorporating a randomized study of gemtuzumab ozogamicin in combination with post-induction chemotherapy for non-low-risk patients (JPLSG-AML-20). **Jpn J Clin Oncol**. 2022 Oct 6;52(10):1225-1231. doi: 10.1093/jjco/hyac105. PMID: 35809896.
- 4) Sato R, Aizawa T, Imaizumi T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Effect of sera from lupus patients on the glomerular endothelial fibrinolysis system. **Pediatr Int**. 2022 Jan;64(1):e15099. doi: 10.1111/ped.15099. PMID: 35522716.
- 5) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Hashimoto S, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Glomerular endothelial expression of type I IFN-stimulated gene, DExD/H-Box helicase 60 via toll-like receptor 3 signaling: possible involvement in the pathogenesis of lupus nephritis. **Ren Fail**. 2022 Dec;44(1):137-145. doi: 10.1080/0886022X.2022.2027249. PMID: 35392757.
- 6) 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. BRAFV600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022 Jul 1;107(7):1719-1725. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. PMID: 35295077.
- 7) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNP1-MLL10 fusion: The first case report. **Blood Adv**. 2022 May 24;6(10):3162-3166. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. PMID: 35139176.
- 8) 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. PMID: 34133388.
- 9) 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. PMID: 33661169.

- 10) 照井君典. 貧血. **小児科診療ガイドライン - 最新の診療指針 - 第5版**. 加藤元博編. 総合医学社, 2023, pp404-408.
- 11) 神尾卓哉, 照井君典. 【血液疾患のすべて】赤血球系疾患 小児の先天性骨髄不全症. **日本医師会雑誌** 2022;151(特別1):S194-S195.

2. 学会発表

- 1) Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Hiramatsu H, Matsubayashi J, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto S, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Saito AM, Horibe K, Taga T, Adachi S. Evaluation of High-Dose Cytarabine Induction Therapy and Flow Cytometric Measurable Residual Disease Monitoring for Children with De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Report from the JPLSG-AML-12 Trial. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)). (口頭).
- 2) Takahashi H, Tanaka S, Yuza Y, Iijima-Yamashita Y, Hasegawa D, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Shimada A, Matsubayashi J, Deguchi T, Hashii Y, Kiyokawa N, Miyachi H, Saito AM, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Safety and Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Results from the JPLSG AML-P13 Study. **Blood** 2022; 140: 6160-1. **The 64th American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)). (ポスター).
- 3) 照井君典. (シンポジウム) Down 症候群関連骨髄性白血病における新規予後因子の探索. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会**(2022年11月25日-27日, 東京). (口頭).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

遺伝性鉄芽球性貧血の新たな発症機序の解明

研究分担者 古山 和道（岩手医科大学生化学講座分子医化学分野 教授）

研究要旨：遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として様々な遺伝子が報告されているが、それらの遺伝子の変異が表現型の変化とどのように結びつくのかは明らかでない場合が少なくない。我々は質量分析法を用いて ALAS2 タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定する過程で、既知の原因遺伝子の遺伝子産物を検出し、発症機序について新たな知見を得ることができた。このような網羅的な解析は、新たな原因遺伝子を同定する可能性のみならず、既知の原因遺伝子の変異と発症機序との関連について新たな知見を得られる可能性も秘めている。

A. 研究目的

遺伝性鉄芽球性貧血（congenital sideroblastic anemia, CSA）の原因遺伝子として様々な遺伝子の変異が報告されているが、本邦で最も多く同定されているのは赤芽球型5-アミノレブリン酸合成酵素遺伝子（ALAS2）の変異である。さらにALAS2タンパク質の機能を抑制する分子が同定できれば、遺伝性鉄芽球性貧血の新たな原因を同定することができる可能性がある。そこで、我々はALAS2タンパク質と結合してその機能を調節する分子を同定することを目的にALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質の同定を試みた。

B. 研究方法

ドキシサイクリン誘導性にFLAG-tagを付与したALAS2タンパク質（ALAS2F）を線維芽細胞内で発現させることが可能な培養細胞株を樹立し、ALAS2Fタンパク質の発現を誘導した上で抗FLAG抗体を用いて免疫沈降を行い、ALAS2F複合体に含まれるタンパク質を質量分析装置を用いて同定した。

（倫理面への配慮）

培養細胞を用いた研究であり、倫理面への配慮が必要な内容は含まない。

C. 研究結果

ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質として様々なタンパク質を同定した。その中にCSAの原因遺伝子として既に報告されていたミト

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あるHSPA9が含まれていた。このため、ALAS2タンパク質の安定化にHSPA9が関与する可能性についてさらに検討を行った。HSPA9の発現を特異的に抑制するsiRNAを用いてHSPA9の発現量が成熟型ALAS2Fタンパク質の細胞内の半減期に影響を与えるか否かを調べたところ、HSPA9の発現の抑制により、ALAS2Fタンパク質の半減期も短縮していた。また、HSPA9の特異的な阻害剤を用いてHSPA9の機能を抑制した場合も、ALAS2Fタンパク質の発現量が低下することが明らかになった。これらの結果から、HSPA9の発現量の低下や機能の抑制はALAS2タンパク質の細胞内における分解を促進する可能性が高いことが明らかとなった。

D. 考察

以前の報告では、HSPA9の変異は鉄-硫黄クラスターの合成を阻害し、iron-regulatory protein 1 (IRP1) のALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element (IRE) への結合を促進することによりALAS2タンパク質の翻訳を阻害することがCSAの発症原因であるとされていた。実際、IREを欠失した変異型mRNAからのALAS2タンパク質の発現は野生型mRNAから発現するそれよりも多いことから、IRP-IREによるタンパク質の発現制御もALAS2の発現においては重要な役割を果たすものと推察される。我々の研究結果は、それに加えて、HSPA9がALAS2タンパク質と直接結合して安定化することが正常なALAS2タンパク質の機能を維持

するために重要であることを示唆するものと考えている。一方で、今回の我々の研究は線維芽細胞を用いた検討にとどまっており、今後、赤芽球系細胞を用いた検討も必要であると考えている。

E. 結論

免疫沈降法と質量分析を組み合わせた方法により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質としてHSPA9を同定し、その結合がALAS2タンパク質の細胞内における安定化に寄与する可能性を見出した。HSPA9遺伝子の遺伝的な変異はIRP-IREシステムを介してALAS2の翻訳を抑制し、CSAの発症原因となるものと報告されていたが、我々の研究結果はHSPA9遺伝子変異に起因するCSAの新たな発症機序を明らかにするのみならず、赤芽球の生理的な分化におけるHSPA9の新たな役割を示唆するものと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古山和道, Kamata CC. 遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断における in vitro 実験系の役割について. **岩手医学雑誌** 2023. (in press)
- 2) 鈴木亘, Kamata CC, 古山和道. 質量分析による赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素複合体タンパク質の解析. **岩手医学雑誌** 2023. (in press)
- 3) Kamata CC, Kubota Y, Furuyama K. HSPA9 stabilizes recombinant ALAS2 protein ectopically expressed in a nonerythroid human cell line. **岩手医学雑誌** 2023. (in press)

2. 学会発表

- 1) 古山和道. ミトコンドリアシャペロン CLPX による代謝制御機構について. **レドックス R&D 戦略委員会 2022 年度「夏のシンポジウム」** (2022 年 8 月 19 日, 盛岡) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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

相談などで把握できた症例に対し、中央遺伝子診断への協力、検体送付などを依頼する。小児血液専門医のみならず、新生児科医、一般小児科医、血液内科医などにも学会発表や論文による啓蒙を行い、さらなる症例の蓄積につとめる。また、国内外の最新の情報により、より適切な診断基準の確立、有効な治療法の開発の基盤となる研究を行うことを目的とする。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

厚労省の難病情報センターホームページに掲載されている指定難病に関する情報の点検・更新を行った。また、先天性骨髄不全症 診療ガイドライン（改訂版）のCongenital Dyserythropoietic Anemia診

療の参照ガイドの点検、修正を行った。

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

D. 考察

本研究班の活動や診療の参照ガイドの発刊などにより、CDAに対する情報は医療者のみならず、国民全体に広がりつつあり、相談症例が増えてきたことは喜ばしいことである。一方、以前のコホート（Hamada M, et al, IJH, 2018）で発表したように、CDAの診断が不確実な症例も多く、臨床的診断例に対する遺伝子検査を行うとともに、網羅的な遺伝子検査を迅速行うシステムの確立が重要である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

先天性好中球減少症の診療ガイドライン

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：遺伝性骨髄不全症の一つである先天性好中球減少症の診療ガイドラインを作成し、症例の診断、臨床経過、重症度、予後等、血液専門医のみならず一般小児科医や内科医の日常診療の補助的役割になることを目的とする。先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが500～1,000/ μ l以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。遺伝子解析技術の進歩から、70%以上の症例で責任遺伝子が同定されており、現在までに20疾患が分類されている。これらの疾患について、疾患概念、診断基準、鑑別診断、重症度分類、疫学、臨床症状、治療法・治療指針、フォローアップについて記載した。

A. 研究目的

遺伝性骨髄不全症の一つである先天性好中球減少症の診療ガイドラインを作成し、本邦症例の診断、臨床経過、重症度、予後等、血液専門医のみならず一般小児科医や内科医の日常診療の補助的役割になることを目的とする。

B. 研究方法

診療ガイドラインの作成のために、症例の集積と最近の知見の収集を行った。個別の症例については遺伝子検査を含め、確定診断のための検査を行った。

（倫理面への配慮）

先天性好中球減少症診断に必要な遺伝子検査を含め、すべての検査ならびに治療法は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

C. 研究結果 D. 考察 E. 結論

以下に作成したガイドラインの一部を記す。

1. 緒言

先天性好中球減少症は3か月以上にわたって、ANCが500～1,000/ μ l以下の慢性好中球減少を認め、何らかの易感染性を呈することを特徴とする。末梢血好中球絶対数（absolute neutrophil count, ANC）は年齢、人種間で差があり、特に乳児期のANCは低めであることの認識が重要である。先天性好中球減少症は遺伝性疾患であり、近年の遺伝子解析技術の進歩から、70%以上の症例で責任遺伝子が同

定されている。International Union of Immunological Societies Expert Committeeが2022年版で、先天性好中球減少症20疾患を分類している。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮しながら確定診断と治療法の選択を行う必要がある。

2. 疾患概念

先天性好中球減少症は多様な疾患群である。特に、重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）はANCが200/ μ 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遺伝性疾患である。現在、SCNはSCN1～SCN5まで、それぞれの責任遺伝子から5疾患に分類されている。本疾患群は慢性好中球減少症を共通所見とするが、病因、病態、臨床症状は多様であり、それぞれの疾患で特徴ある臨床所見があるので、合併する臨床症状を考慮する必要がある。1990年代にgranulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、colony stimulating factor 3 (CSF3)の臨床応用が開始され、感染症による生命予後は劇的に改善した。しかし、国際重症慢性好中球減少症の登録事業（Severe chronic neutropenia international registry, SCNIR）によるフォローアップから、長期間のCSF3使用により骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病

(myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia, MDS/AML) に進展する症例の増加が報告されている。従って、感染症対策としての CSF3 の使用は有用ではあるが、MDS/AML への進展を考慮したフォローが重要となる。MDS/AML への進展例に対しては、造血幹細胞移植が唯一の治療となる。先天性好中球減少症の根治療法は造血幹細胞移植であるが、その適応、移植時期、移植方法等の判断は難しいのが現状である。

3. 診断基準

- ANC が 500~1,000/ μ l 以下の慢性好中球減少が 3 か月以上継続。
- SCN では慢性好中球減少に骨髓像で前骨髓球、骨髓球での成熟障害。
- 周期性好中球減少は末梢血で約 21 日周期の好中球減少と相反する単球増加。
- 好中球減少以外の特徴的臨床所見。

4. 鑑別診断

慢性好中球減少を示す疾患はすべて鑑別診断の対象となる。慢性好中球減少は、1) 後天的好中球の破壊亢進、2) 後天性の造血不全症、3) 先天性好中球減少の 3 群に分類される。1) の代表的疾患である乳幼児期に好発する自己免疫性好中球減少症 (AIN) との鑑別が必要である。血清中の抗好中球抗体の有無だけで、SCN と AIN を鑑別することは不可能である。抗好中球抗体測定には偽 (疑) 陽性が存在するので、臨床経過、骨髓像を併せて鑑別診断することが重要である。2) に属する Shwachman-Diamond 症候群、先天性角化不全症などは疾患の特徴、代表的検査ならびに遺伝子解析から鑑別しなければならない。

5. 重症度分類

重症度分類は感染症に伴った重症度と造血系異常に伴うものに大別される。感染症の重症度は ANC の程度とは関係なく、感染症の頻度ならびに罹患臓器に依存する。多くの感染症は、CSF3 投与と適切な抗菌薬使用により、コントロールが可能である。一部の CSF3 不応例の感染症は重症化する。口内炎、慢性歯肉炎/慢性歯周病はほぼ必発の所見であり、無治療あるいは口腔衛生管理が不十分な患者では歯牙の喪失につながる可能性があり、QOL 低下の要因となる点は重症とも考えられる。

造血系異常では MDS/AML への移行・進展は最重症であり、造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。MDS/AML への移行は多段階であることから、骨髓検査による慎重な経過観察が必要である。最初に認められる変化は CSF3R の細胞内ドメインの切断変異や monosomy 7 を中心とした染色体異常である。この段階では白血病には至らないので、定期的な骨髓検査のもとに慎重な経過観察とともに造血幹細胞移植に向けたドナー検索などが準備期間である。MDS/AML への進展 (時に ALL もある) は最重症であり、造血幹細胞移植が唯一の治療法となる。しかし、通常の化学療法での治療成績は予後不良であることから、寛解導入療法を最小限に、強度を落とした白血病治療からすみやかに移植前処置、造血幹細胞を行うことが推奨される。

6. 疫学

発生頻度: 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。本邦では現在までに 100 例近い患者数が集積されている。遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦の SCN は主として *ELANE* 変異 (SCN1) と *HAXI* 変異 (SCN3) に限定されていたが、*G6PC3* 欠損症 (SCN4) の本邦例も報告された。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。*HAXI* 異常による SCN3 は Kostmann 病と呼ばれ、全例が *HAXI* 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 SCN2、SCN4、SCN5 の頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。2017 年に新たに同定された *SRP54* 変異による先天性好中球減少症はフランスでは SCN1 に続く頻度で存在していることが報告され、その後欧米、本邦でも報告が続いている。

7. 臨床症状

- 臨床症状、身体所見: 乳児期早期から易感染性を認める。特に皮膚化膿症、上下気道感染症を反復し、時に重症化あるいは感染症の遷延化がみられる。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。
- 検査所見: 末梢血血液検査では好中球減少、特に末梢血での ANC が 200/ μ 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。ただし、周期性好中球減少症の場合には3週間隔で好中球減少(ANCが150/ μ l以下)と単球増加が相反してみられるので、両者の鑑別は必要である。骨髓像では、骨髓顆粒球系細胞は正形成から低形成であり、前骨髓球あるいは骨髓球での成熟障害が特徴である。明らかな形態異常はみられない。赤芽球系、巨核球系には異常を認めない。G-CSFの長期投与症例ではMDSへの進展への注意が必要であるので、形態異常、染色体検査、FISH法によるmonosomy 7の有無は経時的に検査する必要がある。MDS/AMLに移行する症例の多くはG-CSF受容体(CSF3R)の細胞内ドメインの切断変異が先行して認められる。

8. 治療法・治療指針

CSF3投与を含めた感染症対策と先天性疾患としての根治療法に分けて治療法を考える必要がある。

① 感染症対策

好中球減少に伴う一般的な感染症対策としてのSulfamethoxazole-trimethoprim(ST)合剤の定期的投与、必要であれば抗真菌薬投与、歯科医による口腔ケアは基盤である。CSF3投与により、90%以上の症例で好中球増加が認められており、感染症のコントロールが可能である。CSF3投与の長期フォローアップ効果について、1994年から2020年までにSCNIRに登録された先天性好中球減少症670例の解析が報告された。MDS/AML移行症例が76例(11.3%)、移行症例も含めた造血幹細胞移植症例が127例(19%)であった。総死亡例が92例(13.7%)で、死亡原因は以下の順である。感染症21例、移植関連11例、AML51例(移植あり35例、移植なし16例)、その他8例であった。CSF3の使用から感染症死亡は著減したが、MDS/AML進展が予後不良の最大原因と考えられる。CSF3投与に好中球増加が乏しい例や、高用量(8 μ g/kg以上)が必要な症例ほど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。周期性好中球減少症(266例)においても同様な解析が行われており、AML移行1例、移植症例4例、死亡24例(9%)で、死亡原因は以下である。感染症7例、移植関連2例AML2例(移植あり1例、移植なし1例)、その他(事故、悪性腫瘍など)14例であった。周期性好中球減少症においてもMDS/AML進展を含めた

フォローが必要である。

SCNでのG-CSF使用に基づいた白血病発症の機序の詳細が明らかにされつつある。G-CSFの長期投与で後天的なCSF3Rの切断変異が入るが、そのまま長期間SCNのまま経過する症例と、一部に第2の変異が認められる症例に分けられる。後者がAMLに移行していくが、第2の変異としてはCSF3R-T618Iが共通して認められ、G-CSFに依存しない骨髓系細胞の自己増殖が認められるようになる。最終的にはRUNX1、ASXL1などの更なる遺伝子変異をみとめるAMLの発症に至ることが推測されている。従って、G-CSFの長期投与を行う症例では定期的な骨髓検査、染色体検査、上記の内容の遺伝子検査を行っていくことが望ましい。ただし、どの時点で根治療法である造血細胞移植を行うか、確定したものはないが、近年は低年齢での移植が推奨されている。

② 根治療法

現段階での唯一の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髓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。SCNIRの最近の報告から、670例の先天性好中球減少症において、127例(19.0%)に造血幹細胞移植が施行されている。127例中AMLが58例、CMLが1例、好中球減少時が68例の割合である。MDS/AMLに進展した症例は77例(11.3%)で、化学療法だけで治療された18例は全例死亡。化学療法と移植を施行した59例では23例(39.0%)が生きているが、残りの36例は死亡している。この結果からもMDS/AML進展例は移植が必須であるが、予後は不良といえる。

EBMTが1990年から2012年までの、136例のSCNの移植成績を報告している。3年生存率は82%で、HLA一致の血縁と非血縁で10歳以下の年齢、2008年以降での移植が最も良い成績である。フランスのグループの解析においても、CSF3に反応の悪い例においては低年齢で早期に移植を行うことで良い成績が報告されている。我々の施設では免疫抑制を強化した前処置を用いることで、血縁、非血縁とも1抗原ミスマッチまで、100%の生存率を得ている(未発表データ)。これらの成績から、CSF3に反応しない例、感染症コントロールに高用量のCSF3を要する症例は早期の移植が推奨されるが、

CSF3 の長期投与を考慮すると、どの時期の移植が推奨されるか、その判断は難しいと思われる。

③ その他の治療戦略

SCN1 が好中球エラストラーゼの機能異常と考えられることから、低分子タンパク化合物の好中球エラストラーゼ阻害薬、sivelestat sodium hydrate の効果が細胞株で検討された。酵素活性を阻害することで、細胞死の抑制が顕著となり、好中球系の生存延長には有効であることが示された。その他、変異に特異的に作用するエラストラーゼ阻害薬が数種類、iPS 細胞を標的として検討され、一部の細胞膜通過性を有する阻害薬 (MK0339) の好中球生存の延長と分化障害の回復作用を認めていることから、将来治療薬として期待されている。

近年の遺伝子編集技術の進歩は目覚ましく、すでに *in vitro* では患者由来 iPS 細胞や *ELANE* 変異を有した iPS 細胞に対して CRISPR/Cas9 による遺伝子修復ならびに骨髄顆粒球系細胞の分化障害の回復が示されている。造血幹細胞レベルあるいは骨髄系の前駆細胞レベルでの遺伝子編集技術が臨床応用されるときには有望な治療技術であろう。

9. フォローアップ

重症感染症の程度ならびに MDS/AML への移行が予後を左右する。G-CSF の投与で、感染症 (敗血症) での生命予後は格段に進歩している。G-CSF の投与期間が 10 年以上になる症例で、投与量を 8 μ g/kg 未満と以上に区分すると、前者での重症敗血症による死亡頻度は 4%、MDS/AML の発症頻度は 11%とされている。一方、後者の場合には重症敗血症による死亡頻度は 14%、MDS/AML の発症頻度は 40%になることが報告されている。SCN 症例が MDS/AML に移行した場合には化学療法を行うと、好中球の回復はほとんど認められないことから、造血細胞移植の継続が必要となるので、ドナー選択を用意しながらの治療開始が必要である。造血細胞移植が唯一の救命できる治療法となる。SCNIR からの長期フォローの成績からも化学療法のみでは生存例はなく、移植により 23 例 (39%) が救済されているが、MDS/AML 発症例の予後は不良といえる。

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るが、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). **Haemophilia**. 2022 Sep;28(5):745-759. doi: 10.1111/hae.14602. PMID: 35689832.
- 2) 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-g. **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018. PMID: 34176646.
- 3) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Ziętara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf s M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku AI, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rusha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. **Blood**. 2023 Feb 9;141(6):645-658. doi: 10.1182/blood.2022016783. PMID: 36223592.

2. 学会発表

- 1) Mizoguchi Y, Tani C, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Kawaguchi H, Nakashima Y, Okada S, Kobayashi M. Consecutive

US examination revealed a significance of joint evaluation on preventing joint disease in pediatric patients with hemophilia. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会**（2022年11月25日-27日，東京）。

- 2) 松村梨紗，望月慎史，今中雄介，下村麻衣子，唐川修平，土居岳彦，川口浩史，清水順也，梶俊策，嶋田明，小林正夫，岡田賢. 難治性 SLE を合併した補体C1q欠損症の同胞例に対する同種骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会**（2022年5月12日-14日，横浜（ハイブリッド開催））。
- 3) 望月慎史，松村梨紗，唐川修平，下村麻衣子，今中雄介，谷口真紀，小野大地，野間康輔，田村結実，玉浦萌，土居岳彦，川口浩史，小林正夫，岡田賢. クロファラビン併用化学療法を先行しHLA半合致移植を行った治療抵抗性小児急性リンパ性白血病6例の検討. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会**（2022年5月12日-14日，横浜（ハイブリッド開催））。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

遺伝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 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)。

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
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

先天性角化不全症の遺伝子診断

研究分担者 山口 博樹（日本医科大学 大学院教授）

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。

近年、テロメア代謝に関与する p53 の抑制因子である *MDM4* の変異が報告された。そこで、本邦における原因遺伝子が明らかになっていない DKC を含む骨髄不全症に対して DKC の新規原因遺伝子変異である *MDM4* 変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていない DKC5 症例、不全型 DKC 13 症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91 症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8 症例に対して *MDM4* 変異を検索したが、変異は認められなかった。

A. 研究目的

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

DKCの責任遺伝子変異としてテロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component* (*TERC*)、*telomerase reverse transcriptase* (*TERT*)、*NOP10*、*NHP2*、*Shelterin*複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*) や *ACD*、テロメラーゼ複合体を核内の *Cajalbody*に移行させる *WRAP53*、DNAヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*)、テロメア単鎖の保護を行う *CTC1*、テロメア関連遺伝子群mRNAの安定化させる *PARN*、核小体に局在し、リボソーム生合成の制御にかかわる *NPM1*の変異が発見された。DKCはこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖細胞に増殖障害が生じ上記の症

候が形成されると考えられている。

DKCは網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的身体所見、家族歴、テロメア長短縮、上述の原因遺伝子変異の同定などによって診断をする。しかし、その重症型と考えられている HHSにおいては小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常、B細胞とNK細胞数の低下、細胞性免疫不全などといった多彩な身体異常や免疫異常を認め、さらにDKCの特徴的身体所見を認めない場合もあり診断が難しい場合がある。一方で、BMF以外の明らかな異常を認めない不全型DKCは、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの他のBMFとの鑑別が難しい場合がある。このように、DKCは重症型と考えられるHHSから軽症型の不全型DKCまでその病態や臨床像が多彩である。

DKCの臨床像が多彩であることから原因遺伝子変異による診断が重要となるが、DKCの約1/3の症例ではこれらの原因遺伝子が認められない。最近ではテロメア代謝に関与するp53の抑制因子である*MDM4*の変異が報告された。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*MDM4*変異を検索した。

B. 研究方法

原因遺伝子が明らかになっていないDKC 5症例、不全型DKC 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8例症例に対して*MDM4*遺伝子の全exonをdirect sequence法にて解析をした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

DKC 5症例、不全型DKC 13症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8症例に対して*MDM4*変異を検索したが、変異は認められなかった。

D. 考察

DKCの新規原因遺伝子変異である*MDM4*変異に関して変異解析をしたが、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例、免疫抑制療法の効果が得られない再生不良性貧血、家族歴のある骨髄不全症症例では認められなかった。今後症例数を増やして解析を継続する。

E. 結論

DKCの新規原因遺伝子変異である*MDM4*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

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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
照井君典.	貧血.	加藤元博編	小児科診療ガイドライン - 最新の診療指針 - 第5版	総合医学社	東京	2023	pp404-408

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
Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K.	Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy on newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a nationwide, multicenter, phase II trial including randomization in the very high-risk group.	Lancet Haematol.			2023 (in press)
◎古山和道, Kamata CC.	遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断におけるin vitro実験系の役割について.	岩手医学雑誌			2023 (in press)
◎鈴木亘, Kamata CC, 古山和道.	質量分析による赤芽球特異的5-アミノレブリン酸合成酵素複合体タンパク質の解析.	岩手医学雑誌			2023 (in press)
○Kamata CC, Kubota Y, Furuyama K.	HSPA9 stabilizes recombinant ALAS2 protein ectopically expressed in a nonerythroid human cell line.	岩手医学雑誌			2023 (in press)
○Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H.	Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis.	Hum Genome Var.	10(1)	8	2023

Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N.	Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors.	Int J Hematol.	117(3)	421-427	2023
Ohki K, Butler E, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann A, Moericke A, Boer J, Cave H, Cazzaniga G, Yeoh A, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh M, Norén-Nyström U, Shih LY, Zaliova M, Pui CH, Haas O, Harrison C, Moorman A, Manabe A.	Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: A retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group.	Leukemia.	37(1)	212-216	2023
Elitzur S, Vora A, Burkhardt B, Inaba H, Attaerbaschi A, Baruchel A, Escherich G, Gibson B, Liu HC, Loh M, Moorman A, Moericke A, Pieters R, Uyttebroeck A, Baird S, Bartram J, Barzilai-Birenboim S, Batra S, Ben-Harosh M, Bertrand Y, Buitenkamp T, Caldwell K, Drut R, Geerlinks A, Gilad G, Grainger J, Haouy S, Heaney N, Huang M, Ingham D, Krenova Z, Kuhlen M, Lehrnbecher T, Manabe A, Niggli F, Paris C, Revel-Vilk S, Rohrlich P, Sinno M, Szczepanski T, Tamesberger M, Warriar R, Wolf M, Nirel R, Izrael S, Borkhardt A, Schmiegelow K.	EBV-driven lymphoid neoplasms associated with ALL maintenance therapy.	Blood.	141(7)	743-755	2023
Attarbaschi A, Moricke A, Harrison CJ, Mann G, Baruchel A, Benoit Y, Conter V, Devidas M, Elitzur S, Escherich G, Hunger S, Horibe K, Manabe A, Loh M, Pieters R, Schmiegelow K, Silverman LB, Stary J, Vora A, Pui CH, Schrappe M, Zimmermann M, on behalf of the Ponte di Legno Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group.	Outcome of childhood non-infant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/ <i>KMT2A</i> -rearrangements in a modern therapy era: a retrospective international study of 629 patients.	J Clin Oncol.	41(7)	1404-1422	2023

Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaya M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y.	Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort.	Am J Hematol.	98(5)	E102-E105	2023
○Grace RF, van Beers EJ, Vives Corrons JL, Glader B, Glenthøj A, Kanno H, Kuo KHM, Lander C, Layton DM, Pospíšilová D, Viprakasit V, Li J, Yan Y, Boscoe AN, Bowden C, Bianchi P.	The pyruvate kinase deficiency global longitudinal (Peak) registry: rationale and study design.	BMJ Open.	13(3)	e063605	2023
○Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T.	Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C.	Am J Med Genet A.	191(6)	1632-1638.	2023
○Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T.	Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features.	Am J Med Genet A.	191(2)	400-407	2023
○Imashuku S, Suemori S, Wakamatsu M, Okuno Y, Muramatsu H, Makino S, Miyoshi T, Chonabayashi K, Kanno H.	Juvenile hemochromatosis with non-transfused hemolytic anemia caused by a de novo <i>PIEZO1</i> gene mutation.	J Pediatr Hematol Oncol.	45(4)	e510-e513	2023
○Nato Y, Kageyama Y, Suzuki K, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Miyashita H.	A novel <i>SPTA1</i> mutation in a patient with hereditary spherocytosis without a family history and coexisting Gilbert's syndrome.	Intern Med.	62(1)	107-111	2023
Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M.	Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers.	Cancer Med.	12(6)	6594-6602	2023

○Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S.	Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants.	Pediatr Blood Cancer.	70(6)	e30250	2023
○Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S.	Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease.	Pediatr Neonatol.	64(2)	225-226	2023
Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S.	A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation.	Pediatr Blood Cancer.	70(2)	e29915	2023
○Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Ziętara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku AI, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rusha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C.	Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes.	Blood.	141(6)	645-658	2023
Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sato T, Kobayashi A, Kudo K, Kamio T, Sasaki S, Kawaguchi K, Watanabe K, Ito E.	Mechanism of KIT gene regulation by GATA1 lacking the N-terminal domain in Down syndrome-related myeloid disorders.	Sci Rep.	12(1)	20587	2022
Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, Ogawa Y, Ootani K, Ito E, Tanaka T, Watanabe K, Yoshida Y, Kimura N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S.	Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease.	J Clin Endocrinol Metab.	107(9)	2545-2555	2022
©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-Blackfananaemia.	eJHaem.	3(1)	163-167	2022

Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, 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.	6(10)	3162-3166	2022
Kudo K, Toki T, Kanezaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E.	<i>BRAF</i> V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis.	Haematologica.	107(7)	1719-1725	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
○Ito E.	Bone marrow failure and TP53 activating mutations.	Rinsho Ketsueki.	63(9)	1115-1125	2022
Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H.	Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis.	Mol Cell Biol.	42(11)	e0014322	2022
Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H.	Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome.	Sci Rep.	12(1)	14562	2022

○Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H.	Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis.	Sci Rep.	12(1)	9024	2022
Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S.	Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia.	Tokai J Exp Clin Med.	47(3)	136-138	2022
Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y.	Karnofsky performance status and visual analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood.	Int J Hematol.	116(5)	787-797	2022
Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, 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, Atsuta Y, Kodera Y.	Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program.	Transplant Cell Ther.	28(10)	677.e1-677.e6	2022
Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H.	A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VII th , IX th , and X th Cranial Nerve Paralysis.	Tokai J Exp Clin Med.	47(2)	85-89	2022
○Yabe H.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders.	Int J Hematol.	116(1)	28-40	2022
Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H.	The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors.	Int J Hematol.	115(6)	882-889	2022

Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T.	Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016.	J Clin Immunol.	42(3)	529-545	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
Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y.	Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases.	Sci Rep.	12(1)	14589.	2022

Narita A, Miwata S, Imaya M, Tsumura Y, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Taniguchi R, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y.	Minor PNH clones do not distinguish inherited bone marrow failure syndromes from immune-mediated aplastic anemia.	Blood Adv.	6(8)	2517-2519	2022
Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y.	TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan.	Clin Immunol.	42(8)	1696-1707	2022
○Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H.	Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report.	J Pediatr Hematol Oncol.	44(2)	e438-e441	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
○山本圭子, 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁.	【血液疾患の診断・治療に有用な新しい検査】網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血の診断.	血液内科	84(5)	635-640	2022
Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C.	RFWD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance.	Life Sci Alliance.	5(12)	e202201584	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

Tomizawa D, Tsujimoto SI, Tanaka S, Matsubayashi J, Aoki T, Iwamoto S, Hasegawa D, Nagai K, Nakashima K, Kawaguchi K, Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hiramatsu H, Shiba N, Terui K, Saito AM, Kato M, Taga T, Koshinaga T, Adachi S.	A phase III clinical trial evaluating efficacy and safety of minimal residual disease-based risk stratification for children with acute myeloid leukemia, incorporating a randomized study of gemtuzumab ozogamicin in combination with post-induction chemotherapy for non-low-risk patients (JPLSG-AML-20).	Jpn J Clin Oncol.	52(10)	1225-1231	2022
Sato R, Aizawa T, Imaizumi T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H.	Effect of sera from lupus patients on the glomerular endothelial fibrinolysis system.	Pediatr Int.	64(1)	e15099	2022
Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Hashimoto S, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H.	Glomerular endothelial expression of type I IFN-stimulated gene, DExD/H-Box helicase 60 via toll-like receptor 3 signaling: possible involvement in the pathogenesis of lupus nephritis	Ren Fail.	44(1)	137-145	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
神尾卓哉, 照井君典.	【血液疾患のすべて】赤血球系疾患 小児の先天性骨髄不全症.	日本医師会雑誌	151 (特別1)	S194-S195	2022
Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group.	Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2).	Haemophilia.	28(5)	745-759	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-g.	J Allergy Clin Immunol.	149(1)	252-261.e6.	2022

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 福田 眞作

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・特任教授
(氏名・フリガナ) 伊藤 悦朗・イトウ エツロウ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 張替 秀郎・ハリガエ ヒデオ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・客員教授
(氏名・フリガナ) 矢部 普正 ・ (ヤベ ヒロマサ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和5年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 真部 淳・マナベ アツシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木村 宏

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 高橋義行 ・ タカハシ ヨシユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特任教授
(氏名・フリガナ) 菅野 仁 ・ カノ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

現在、本学倫理委員会にて審査中

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 生命科学研究科長

氏 名 福澤 秀哉

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生命科学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 高田 穰 ・ タカタ ミノル

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石橋 達朗

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 大賀 正一・オオガ ショウイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 福田 眞作

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 照井 君典・テルイ キミノリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岩手医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 憲治

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 古山 和道・フルヤマ カズミチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学医学部倫理委員会 (受付番号 HGH2021-008)	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 上本 伸二

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部医学科・准教授
(氏名・フリガナ) 多賀 崇 ・ タガ タカシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医系科学研究科・名誉教授
(氏名・フリガナ) 小林 正夫・コバヤシ マサオ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 静岡県立こども病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 坂本 喜三郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液腫瘍科・科長
(氏名・フリガナ) 渡邊 健一郎 (ワタナベ ケンイチロウ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 5 年 1 月 1 2 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 田中 雄二郎

次の職員の令和 4 年度 厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 金兼 弘和 ・ カネガネ ヒロカズ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 弦間 昭彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 山口 博樹 (ヤマグチ ヒロキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 福田 眞作

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・助教
(氏名・フリガナ) 神尾 卓哉・カミオ タクヤ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・助教
(氏名・フリガナ) 小林 明恵・コバヤシ アキエ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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