

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 悦朗

令和6（2024）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 21
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 (東京慈恵会医科大学小児科学講座 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 24
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 26
矢部 普正 (東海大学医学部 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 29
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 32
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 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 非常勤嘱託医師)
長内 聡子 (東京女子医科大学医学部 助教)
青木 貴子 (東京女子医科大学大学病院 臨床検査技師)

| | |
|---|----|
| 7. FAの遺伝子診断 | 39 |
| 勝木 陽子 (九州大学大学院薬学研究院 助教) | |
| 藤田 雅俊 (九州大学大学院薬学研究院 教授) | |
| 高田 穰 (京都大学大学院生命科学研究科 特任教授) | |
| 矢部 普正 (東海大学医学部 客員教授) | |
| 8. 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植法の検討 | 41 |
| 大賀 正一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授) | |
| 菅野 仁 (東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 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) | |
| 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) | |
| 9. DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成 | 44 |
| 照井 君典 (弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授) | |
| 10. 赤芽球特異的5-アミノレブリン酸合成酵素複合体の形成とその役割 | 47 |
| 古山 和道 (岩手医科大学医学部 教授) | |
| 11. CDAの診療ガイドラインの作成 | 49 |
| 多賀 崇 (滋賀医科大学小児科 准教授) | |
| 12. Kostmann症候群における乳児期早期の同種臍帯血移植例 | |
| - 神経合併症軽減の可能性 - | 51 |
| 唐川 修平 (国立大学法人広島大学 助教) | |
| 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 | 54 |
| 金兼 弘和 (東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科 寄附講座教授) | |
| 渡邊 健一郎 (静岡県立こども病院・血液腫瘍科 科長) | |
| 14. 先天性角化不全症の遺伝子診断 | 57 |
| 山口 博樹 (日本医科大学 大学院教授) | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 59 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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）、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群（SDS）、先天性角化不全症（DC）、重症先天性好中球減少症（SCN）の7疾患があるが、CDAと鑑別が問題となる先天性溶血性貧血（CHA）も本研究班の対象に加えた。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当した。DBAは、12例が新規登録され、2例（17%）に既報の遺伝子変異を認めた。本年度は、国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った29トリオ検体を含む31症例93検体のデータを詳細に解析し、4例にDBAの原因遺伝子、1例にSBDS遺伝子の変異を同定した。これまでに273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、149例（54.6%）に原因遺伝子を同定した。今年度はCSA 2例の登録があり、エクソーム解析によりALAS2変異が検出されXLSAと診断された。質量分析により、ALAS2はエネルギー代謝やアミノ酸代謝に関与するタンパク質、プロテアーゼおよびシャペロンタンパク質などと複合体を形成することが明らかとなった。我が国のFAに伴う固形がんの疫学データは少なく、東海大学小児科で造血細胞移植を施行した80例のFA症例における固形がんの発症と予後を解析した。19例が固形がんを発症、発症年齢は中央値25歳、発症後の5年生存率は41.4%（95%CI;18.7-62.9%）であった。固形がんの早期発見と新規治療の開発が重要と考えられた。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（DC 5症例、不全型DC 13症例、免疫抑制療法無効の再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8症例）に対してDCの新規原因遺伝子であるPARN変異を検索したが、変異は認められなかった。令和4年11月以降から、検査依頼のあった全ての溶血性貧血疑い症例に溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた遺伝子検査を導入した。これまで、パネル遺伝子検査を150症例に行い、赤血球膜異常症 50%、赤血球酵素異常症 14%、ヘモグロビン異常症が2%、赤血球表面結合IgG分子数増加で診断されたDAT陰性AIHA 4%、CDA 3%、Gilbert's症候群 2%、診断未確定例 25%であった。今回、C15ORF41変異陽性のCDA（I型）が初めて診断された。CHAでは無効造血や鉄過剰症により生着不全リスクが高く、preconditioningの必要性が示唆される。今回、β-サラセミア1名、GATA1関連溶血性貧血 1名およびSPTA1関連遺伝性球状赤血球症 1名の計3名におけるハイドロキシウレア単剤によるpreconditioningの有用性・安全性を検討した。3名とも速やかに生着と完全キメラが得られ、重篤な有害事象は認めなかった。ハイドロキシウレア投与前後ではcytoreduction効果や溶血所見の改善が得られ、鉄代謝マーカーの推移からは無効造血改善が認められ、ハイドロキシウレア単剤によるpreconditioningの有用性が示唆された。重篤な神経合併症を発症した兄をもつKostmann症候群の1例に対し、新生児期に遺伝子変異を同定し、乳児期早期に同種臍帯血移植を施行した。現在5歳で移植後5年となるが、兄に比して、神経系合併症は極めて軽微である。乳児期早期の臍帯血移植がKostmann症候群の好中球減少のみならず神経合併症の改善につながる可能性が考えられた。本年度は、遺伝性骨髄不全症候群を疑う123例に対して、遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施し、DBA 4例、DC 3例、ADH5/ALDH2欠損症 3例、FA 2例、GATA2異常症 1例、DCA 1例、武内・小崎症候群 1例、その他の遺伝性骨髄不全症候群 3例を同定した。また、本年度は2017年に出版した先天性骨髄不全症診療ガイドラインの改訂版「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。本研究班で得られたデータをもとに、重症度分類の改訂を行った。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
勝木陽子：九州大学大学院薬学研究院助教
藤田雅俊：九州大学大学院薬学研究院教授
高田 穰：京都大学大学院生命科学研究所特任教授
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
唐川修平：広島大学病院助教
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：東京慈恵会医科大学医学部助教
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嘱託医師
長内聡子：東京女子医科大学医学部助教
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

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)、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群 (SDS)、先天性角化不全症 (DC)、先天性好中球減少症 (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(國土班)、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5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、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。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5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

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重症度分類の改訂を行う。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、すでに学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報を守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

C. 研究結果

1) 疫学調査

a. DBA

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。

b. FA

FAはDNA修復障害による染色体不安定性から、成人後高率に固形がんを発症する。我が国でのFAに伴う固形がんの疫学データは少なく、東海大学小児科で造血細胞移植を施行した80例のFA症例における固形がんの発症と予後を解析した。移植時年齢の中央値は9歳(範囲;5~28歳)で、19例が固形がんを発症、発症年齢の中央値は25歳(範囲14~46歳)であった。癌腫は舌がん6例、食道がん4例、口腔がん3例、咽頭がん2例、肝臓がん、上顎がん、盲腸がん、褐色細胞腫がそれぞれ1例であった。HSCTから固形がん発症までの期間は中央値14年(範囲5~29年)であった。治療として外科手術、放射線治療、化学療法が症例に応じて選択されたが、10例が固形がん診断後中央値19か月(範囲;1~57か月)でがん死した。固形がん診断後の2年および5年生存率は

それぞれ 59.2% (95%CI, 32.9-78.1%)、41.4% (95%CI, 18.7-62.9%) であった。

c. SDS

SDSでMDS/AMLを発症するのは、AYA世代になってからが多く、治療の必要がない場合にも、定期的フォローアップ継続することが重要である。そこで、今年度のガイドライン改訂では、「特に、白血病発症はAYA世代に多くなる傾向があり、極めて予後不良なため、成人期になっても定期的なフォローアップの継続が必要である。」との記載を追加した。また、成人血液内科医が多く参加する「特発性造血障害に関する調査研究班」班会議において、成人領域を含めた全国的な疫学研究を提案した。

2) 遺伝子診断

a. DBA

新規症例12名の遺伝子診断を行い、2例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 2例) を同定した。昨年度は、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。本年度は、そのデータを詳細に解析し、4例にDBAの原因遺伝子、1例に*SBDS*遺伝子の変異を同定した。これまでに273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、149例 (54.6%) となった。

また、本年度は日本小児血液・がん学会の遺伝性骨髄不全症の中央診断として123例のターゲットシーケンスが行われ、4症例のDBAが同定された。

b. FA

本年度は、滋賀医科大学病院から依頼を受け、1例のFAが疑われる日本在住フィリピン人患者サンプルのゲノム解析を行った。予想した通り、*FANCA* 遺伝子、*FANCG* 遺伝子の3箇所の日本人ホットスポット変異は本症例で検出されなかった。染色体断裂試験は陽性であったため、*ADH5* の解析は行わず国立がん研究センター吉田健一研究室に依頼し全ゲノム解析を行ったところ、ヘテロの*FANCA* 遺伝子 c.C3568T (p.Q1190X)、c.T1351G (p.W451G)、c.3653_3654inv (p.Pro1218Leu) 変異が同定された。*FANCA* c.C3568T (p.Q1190X) は病的変異であることがすでに報告されている。c.T1351G および c.3653_3654inv は variant of unknown significance (VUS) であるが、名古屋大学におけるターゲットシーケ

ンにおいて、この症例の母親サンプルで*FANCA* 遺伝子に c.T1351G (p.W451G) のヘテロ変異が同定されたことから、病的アレル (c.C3568T) は父親由来の可能性が高く、本患者は*FANCA* c.C3568T および c.T1351G のコンパウンドヘテロ変異によりFAを発症した可能性が高いと考えられた。なお、本患者の*ALDH2* 遺伝子は両アレルとも野生型 (GG) であることが確認された。

また、本年度は日本小児血液・がん学会の遺伝性骨髄不全症の中央診断として123例のターゲットシーケンスが行われた。その結果、FA 2症例が同定された。

c. CSA

1例目は10歳男児、家族歴なし。8歳11か月時に運動後のふらつきを認め、近医にて小球性低色素性貧血を指摘された。鉄剤内服にも反応せず、サラセミアは否定された。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2* 遺伝子の変異 (c.1700T>A, p.M567K) の変異を同定した。その後、骨髄検査によりXLSAの確定診断となり、ビタミンB6療法が開始された。

2例目は39歳男性。軽度の小球性貧血 (Hb 11.5 g/dL)、フェリチン高値 (926 ng/mL) あり。兄2名も同様の検査所見を認めた。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2* 遺伝子変異 (c.1354C>T, p.R452C) の変異を同定した。同変異は過去に複数家系で同定されており、CSAの可能性が強く疑われた。

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、CSA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。*ALAS2* と結合するタンパク質として、タンパク質分解に関与するマトリクスプロテアーゼ (CLPX, CLPP, LONP1)、エネルギー代謝に関与するタンパク質 (ATP合成酵素、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH)、リンゴ酸デヒドロゲナーゼなど)、アミノ酸代謝に関与するタンパク質 (グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼなど) などが同定された。さらに*ALAS2* に特異的ではなかったが、シャペロンたんぱく質 (HSPA9, HSPD1) も含まれていた。

これらのタンパク質のうち、いくつかについては、

ALAS2のアイソザイムである非特異的5-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) とも複合体を形成することを確認している。例えば、CLPXPはヘム依存性にALAS1タンパク質を分解し、LONP1は酸化されたALAS1タンパク質の分解に関与すると考えられている。このため、ALAS1とALAS2とで複合体形成の役割に異なる点があるのかどうか、LONP1についてさらなる検討を行った。FLAG-tagを付与したALAS1 (ALAS1F) をALAS2Fと同様にHEK293細胞で発現させ、免疫沈降したのちに、複合体に含まれるLONP1の量を比較したところ、大きな差を認めなかった。一方、ALAS1F, ALAS2Fを発現する細胞における LONP1の発現をsiRNAを用いて特異的に抑制したところ、その効果は異なっており、LONP1タンパク質の発現低下に伴いALAS1Fタンパク質は増加したが、ALAS2Fタンパク質は減少した。

d. CDA

本年度は、日本小児血液・がん学会の遺伝性骨髄不全症の中央診断として123例のターゲットシーケンスが行われ、CDA 1症例が同定された。

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。相談案件として、原因不明の骨髄不全の60歳代の女性に骨髄不全関連遺伝子検査が実施され、CDAにみられるCDAN1の遺伝子異常が見られた。改めてこの症例の骨髄をみたところ、CDAに典型的ではないとのことであった。現在さらなる検索、情報収集をしているが、ゲノムの異常からCDAが疑われた症例は過去になく、大変興味深いものであった。

e. DC

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 (DC 5症例、不全型DC 13症例、免疫抑制療法無効の再生不良性貧血 91症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8症例) に対してDCの新規原因遺伝子である*PARN*の変異を検索したが、変異は認められなかった。

また、日本小児血液・がん学会の遺伝性骨髄不全症の中央診断として123例のターゲットシーケンスが行われ、DC 3症例が同定された。

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。脾外分泌不全あるいは画像での脾臓の異常がほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。6%の患者では白血病に進展した。最近では思春期・若年成人で診断される例も散見されるようになってきた。

新規関連遺伝子 (*DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*) が報告されたため、診療ガイドラインを改訂し、名古屋大学で行われている先天性造血不全ターゲットシーケンスの解析対象に含めたが、今のところ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。

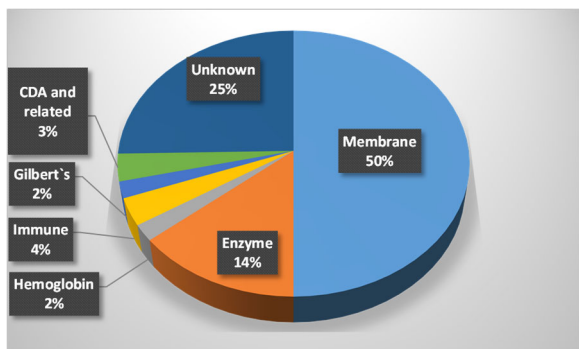
g. CHA

原因未確定のCHA疑い150症例を解析した。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。

今回パネル遺伝子検査を実施したCHA 150症例について、最終診断結果をまとめたところ、赤血球膜異常症50%、赤血球酵素異常症14%、ヘモグロビン異常症が2%であった。赤血球表面結合IgG分子数増加で診断されたDAT陰性AIHAが4%、先天性赤血球形成異常性貧血 (CDA) が3%、Gilbert's症候群が

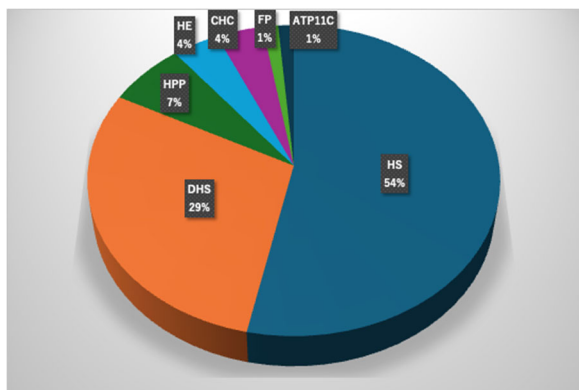
2%、診断未確定例が25%であった。

図1 同定した病原性バリエントの内訳 (n=150)



Membrane：赤血球膜異常症、Enzyme：赤血球酵素異常症、Hemoglobin：ヘモグロビン異常症、Immune：直接抗グロブリン試験陰性AIHA、Gilbert's：Gilbert症候群
CDA and related：先天性赤血球形成異常性貧血及び GATA1 遺伝子変異による先天性溶血性貧血、Unknown：原因未確定例

図2 赤血球膜異常症の診断結果 (n=75)



HS：遺伝性球状赤血球症
DHS：脱水型遺伝性有口赤血球症
HPP：遺伝性熱変形赤血球症
HE：遺伝性楕円赤血球症
CHC：クリオハイドロサイトーシス
FP：家族性偽高カリウム血症
ATP11C：フリッパーゼ異常症

赤血球膜異常症と診断した75症例に関して、最も高頻度な病型は従来の調査と同様に遺伝性球状赤血球症 (HS) であった。一方、2014年に病因遺伝子が同定されて以来、遺伝子検査による確定診断が可能になった脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHS) に関しては、今回の調査で22症例、膜異常症全体の29%に達していた。また、 α スペクトリン遺伝子 (*SPTA1*) の複合ヘテロ接合体である遺伝性熱変形赤血球症 (Hereditary pyropoikilocytosis; HPP) は破碎赤血球、奇形赤血球と称される特徴的な赤血球形態を呈し、重症例では赤血球輸血依存性の慢性溶血性貧血

になるが、この病型も遺伝子検査結果と赤血球像・赤血球EMA結合能の低下などの検査所見によって確定診断が可能になっている。赤血球バンド3をコードする*SLC4A1*の変異はHSの他、低温保存により上清中カリウム濃度上昇を来すクリオハイドロサイトーシス (CHC) の病因となることが知られており、今回の調査でも同定された。また、欧米で赤血球輸血後の高カリウム血症の原因となるため、献血後のスクリーニング検査の必要性が議論されている家族性偽高カリウム血症 (Familial pseudohyperkalemia; FP) 症例も今回の調査により日本人溶血性貧血症例に確認された (表1)。

表1 遺伝性有口赤血球症の病因遺伝子と臨床的特徴

| OMIM表記/ # | 脱水型遺伝性有口赤血球症 | | 家族性偽高カリウム血症 | クリオハイドロサイトーシス | 水分過剰型遺伝性有口赤血球症 |
|-------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|----------------|
| | DHS1 | DHS2 | P5HK2 | CHC | DHS3 |
| | 194380 | 616689 | 609153 | 185020 | 185000 |
| 溶血の程度 | 軽症～中等症 | | なし | 中等症 | 中等症～重症 |
| 病因遺伝子 | <i>PIEZO1</i> | <i>KCNM4</i> | <i>ABCB6</i> | <i>SLC4A1</i> | <i>RHAG</i> |
| 赤血球形態 | Stomatocyte/Target cells/Echinocyte | | Stomatocyte/Target cells | Stomatocyte | Stomatocyte |
| MCV (fL) | 基準値～軽度増大 | | 基準値～軽度増大 | 基準値～軽度増大 | 増大 |
| MCHC (g/dL) | 基準値～軽度増加 | | 基準値～軽度増加 | 基準値～軽度増加 | 低下 |
| 浸透圧抵抗 | 増加 (低浸透圧でも溶血しない) | | 軽度増加 | 正常 | 低下 |
| EMA結合能 | 基準値～軽度増加 | | 基準値 | 基準値 | 増大? |
| 検体溶血 | なし | | あり (室温) | あり (4℃) | なし |
| 脾摘の効果 | 禁忌 | 無効 | 適応なし | 有効だが血軽症合併 | あり |

3) 治療法の改善

1) SCN

症例はKostmann症候群と診断された兄妹の2例である。兄は乳児期から好中球減少症および発達遅滞などの神経症状を合併し、遺伝子解析にて*HAXI*遺伝子にホモ接合性の変異R86Xを認め、診断された。その後も好中球減少による難治性再発性細菌感染症と精神運動発達遅滞および難治性てんかんを合併し、特に神経学的合併症については進行性で、気管切開および人工呼吸器による呼吸補助や完全経管栄養を必要とし、寝たきり状態である。妹は出生直後に兄と同じ遺伝子変異を同定し、Kostmann症候群と診断した。生直後より臍周囲炎や肛門周囲膿瘍を発症した。根治目的で生後4か月時に同種臍帯血移植を施行した。前処置はシクロホスファミド 320 mg/m²、フルダラビン 67 mg/m²、ATG 10 mg/kg、メルファラン 60 mg/m²とした。HLAはGVHD方向に8/8合致、拒絶方向に7/8合致、血型一致、CD34陽性細胞数は4x10⁵/kgの臍帯血を選択した。好中球生着はday 14であった。急性GVHD grade II (皮膚stage 3)、血栓性微小血管症 (TMA) grade Iを合併したが、それぞれ治療に反応して改善した。キメラリズムは完全ドナータイプを維持した。

以後外来にてフォローを継続しており現在5歳になる。晩期拒絶もなく明らかな臓器障害もみられな

い。定頸3か月、座位6か月、寝返り6か月、ハイハイ8か月、つかまり立ち10か月、伝い歩き11か月、一人立ち1歳3か月、一人歩き1歳5か月と運動発達に大きな遅れはみられなかった。しかし、意味のある言語1歳6か月、二語文3歳と言語を中心とした精神発達には遅滞がみられた。3歳、4歳、5歳時に行ったK式発達検査では、全DQがそれぞれ、65、69、62であり、認知・適応や言語・社会領域における発達遅滞がみられた。しかし、兄が前述のとおり寝たきりであるのと比較し、妹は運動発達にはほぼ異常や遅滞がなく、会話は可能で日常生活に大きな支障なく過ごせている。

2) CHA

CHAは、単一遺伝子異常により赤血球寿命の短縮、溶血が生じる疾患群である。重症例の場合、赤血球輸血依存となり、長期的に鉄過剰症や骨変形が問題となるため、血液学的根治治療として造血細胞移植が選択肢となる。

CHAでは、赤芽球を中心とした骨髄過形成や無効造血・赤血球輸血依存に伴う鉄過剰症により生着不全リスクが高く、骨髄破壊的前処置が一般的であるが、確立された前処置はない。一方で、鉄過剰症のため、前処置関連毒性の発症リスクも高く、前処置の強度減弱が望まれる。

今回、生着不全リスク低減ならびに前処置強度の減弱を目的として、ハイドロキシウレアを用いたpreconditioningの有効性と安全性を検討した。

2019年1月から2023年12月までで、赤血球酵素活性と遺伝子解析を用いて先天性溶血性貧血と診断され、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。東京女子医科大学が赤血球酵素活性測定と遺伝子解析を担当し、ヘモグロビン異常症に関しては福山臨床検査センターに遺伝子解析のご協力を得て行った。

ハイドロキシウレアは、前処置前の2か月間経口投与し、臨床経過、検査成績を評価した。前処置としてブスルファンを使用した症例では、移植前に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。

HBB遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定したβ-サラセミア 1名、GATA1遺伝子にヘミ接合性variantを同定したGATA1関連溶血性貧血 1名およびSPTA1遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定したSPTA1関連遺伝性球状赤血球症 1名を解析対

象患者とした。全例乳児期に発症し、赤血球輸血依存のため移植適応と判断した。移植時年齢はそれぞれ5歳、24歳、11歳であり、2名はHLA完全一致の血縁骨髄、1名はHLA1座不一致の非血縁骨髄を移植源とした。前処置は全例で骨髄非破壊的前処置を用い、targeted BU/FLUレジメンが2名、FLU/MEL/TBIレジメンが1名であった。3名とも速やかに生着し、完全キメラを達成した。全例でGradeIIの急性GVHDを認めしたが、ステロイド投与で軽快した。類洞閉塞症候群の発症例はなかった。移植後観察期間の平均値は36か月（範囲：8-57か月）であり、全例赤血球輸血依存なく、生存している。

ハイドロキシウレア投与前後の血液学的パラメーターの推移は以下の通りであった（平均値；投与前/2か月後）。血球数の変化は、白血球数 8757/3070 (μL)、好中球数 4522/863 (μL)、リンパ球数 3283/1829 (μL)、血小板数 54.9/22.6 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)とcytoreduction効果を認めた。溶血所見の変化は、網状赤血球数 96.7/20.0 (%)、総ビリルビン値 5.6/3.4 (mg/dL)、LDH 422/213 (U/L)と改善傾向であった。鉄代謝マーカーの変化は、可溶性トランスフェリン受容体値 32/16 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、ヘプシジン 8.8/42.0 (ng/mL)、エリスロフェロン 1.4/1.4 (ng/mL)、ヘプシジン/エリスロフェロン比 8.4/29.3であり、無効造血の改善を示唆する所見であった。ハイドロキシウレア投与中には、有意な有害事象を認めなかった。

4) 診療ガイドライン

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、その間に遺伝性骨髄不全の研究分野では大きな進歩が見られた。このため、遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2017の改訂が必要となり、2022年度からこれまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「遺伝性骨髄不全症候群の診療ガイドライン」の改訂作業を進めた。2023年6月1日に、「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

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。

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%の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解析を行う。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。実際、原因が不明であった31家系の臨床検体をWGSで解析した結果、5例 (15.5%) で原因遺伝子を同定した。注目すべきことに、そのうちの1例はDBA以外の遺伝性骨髄不全症であった。

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。

今回、FA患者のHSCT後発症の固形がんは、19例中12例が頭頸部がん、4例が食道がんで、この両者で84%を占めていた。国内の造血細胞移植登録 (TRUMP) の解析では有意差を認めなかったが、海外からは移植前処置の放射線照射と慢性GVHDが発がんのリスク因子とされている。放射線照射は慢性GVHDのリスク因子でもあり、放射線照射量の減量が望まれているが、非血縁ドナーからのHSCTにおける拒絶予防として3Gyの照射は必須であった。実際Minnesota大学のWagner教授らは1.5Gyへの減量を試みたところ、3例中2例で拒絶され、減量を断念している。

我々は高発がん部位である口腔～食道にかけての局所 (甲状腺を含む) と、中枢神経、眼、性腺への照射量の減量を図るべく、*volumetric modulated arc therapy* (VMAT) を併用した放射線胸腹部照射 (TAI) を開発した。2018年からFAおよび粘膜脆弱性を伴うDCに対する移植にVMAT-TAIを含む前処置を採用しており、今後の固形がん発症頻度の低下が期待される。

定期的に外来を受診している症例は比較的早期に固形がんが診断され、様々な治療によって比較的長期生存しているが、定期受診から外れた症例では進行がんの段階で診断され、不幸な転帰を取る例が多い。抗がん剤の治療選択が限られるFAでは外科手術の比重が大きく、早期発見が予後を分けると言っても過言ではない。東海大学では、すでにHSCT後長期観察期間に入り、年齢が20歳以上となって発がんリスクが上昇している症例が20例以

上存在するため、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携して、固形がんの診療体制を整えている。

近年、HSCT施行前のBRCA変異例で、幼少期発症の固形がんに対する化学療法の施行例が報告され、FAでも代謝拮抗剤を始めとして一定強度の化学療法が可能なことや、最近ではPARP阻害剤による治療効果も報告されている。現在でも放射線治療とセツキシマブの併用は試みられているが、今後さらなる新規治療法の開発が期待される。

このような活動を継続し、より多数の患者への分子診断を提供し、臨床情報を蓄積することで、今後の日本人FAおよび関連病態の疫学を明らかにすることが重要である。そのためには、研究の継続性が重要である。研究分担者の京都大学高田の定年退職に伴い、本年度より九州大学の勝木、藤田が研究班に参画し、今後のFA分子診断、分子疫学研究を担うこととなった。高田も引き続き、研究班に参加する。また、国内に居住する外国人も今後一層増加することが予想される。これに伴い、各種遺伝性疾患を発症する海外にオリジンをもつ人々も増えていくであろう。将来構想としては、データとサンプルのRepositoryと分子診断の体制を、東アジアの症例をターゲットとして国際協力によって整えることが望ましいと思われる。

本邦におけるCSAに関する全国調査の結果、CSA症例は今回の症例も含め計31例登録され、うち71% (22例) と大多数はALAS2の異常を認めた。過去にp.M567K変異の報告は認めないが、p.M567IではビタミンB6に反応性を認めたとされており、本年度同定された症例1でも有効であることが期待される。

シャペロンタンパク質はその性質上、多くのタンパク質と複合体を形成するため、特定のタンパク質との関係における役割を明らかにすることは困難である。しかしながら、その結合はすべてのタンパク質において等しいわけではなく、細胞内の状況に応じて、変化するようである。今回我々が行った網羅的解析では定量的な複合体形成の解析は困難だが、免疫沈降後にWestern blotによる解析 (IP-Western) を行うことにより、半定量的に解析することは可能であった。実際、HSP70タンパク質の1つであるHSPA9タンパク質は、LC/MS解析ではALAS2Fのみならず陰性コントロールとして用いたルシフェラーゼとも複合体を形成したが、IP-Westernで確認したところ、ALAS2Fとの結合量の方がルシフェラーゼとのそれよりも明らかに多いことが明らかとなった。しかしながら、IP-Western

解析のためにはそれぞれのタンパク質に対する特異的な抗体が必要であり、複合体を形成するすべてのタンパク質に対して解析を追加実施することは困難であり、現実的ではない。一方、複合体形成の役割を明らかにするためには、特定の遺伝子のsiRNAを用いて発現を抑制することが有用である。実際、LONP1の発現抑制がALAS2Fの発現レベルを低下させる結果は、タンパク質分解酵素として知られるLONP1がシャペロンとしての機能を有する可能性が高いことを示唆している。特に、ALAS2タンパク質の発現は赤芽球分化に伴い亢進することが知られているので、赤芽球分化においてLONP1がどのような役割を果たすのか、大変に興味深い。

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、先の症例のように原因不明の骨髄不全や貧血例に対し、CDA関連の遺伝子を含む網羅的な遺伝子検査を行う体制を構築していくことが重要である。

SDSの新規診断例は、年間2~3例程度で増加している。思春期・若年成人の骨髄異形成症候群の中に未診断のSDSが含まれ、予後不良であることが報告され、成人血液内科領域でも注目されている(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)。しかし、白血病発症を予測する鋭敏な方法は確立されていない。従って、AYA世代になっても、定期的な経過観察の継続が肝要である。

2023年4月にInternational Congress on Shwachman-Diamond Syndromeが英国ケンブリッジで開催され、世界中の臨床医、研究者が一堂に会した。その場で、白血化に関する国際共同研究が提案された。SDSは希少疾患であるため、このような取り組みが重要であり、我々も参加することとしている。

HAX1は、主にミトコンドリア内に存在し、細胞内のシグナル伝達に関与し細胞内タンパク質と相互作用し細胞骨格形成やアポトーシスに関連すると言われている。血球においてHAX1は、ミトコンドリア内膜の膜電子を保つ作用を有し、その欠失は骨髄前駆細胞にチトクロムCを放出し、好中球におけるアポトーシスを亢進させる。中枢神経系における障害のメカニズムについては明らかになっていないが、血球細胞と同様にミトコンドリア機能異常の関与が考えられている。

近年ミトコンドリアが細胞間を移動する現象が報告され注目されている。ミトコンドリアを機能不全にした細胞にヒト間葉系幹細胞(MSC)を共培養したところMSCからミトコンドリアが移送され、効果的な酸化リン酸化機能を供給することで好気性呼吸を回復したことが確認された。機能回復した細胞として、心筋細胞、内皮細胞、気管上皮細胞、角膜上皮細胞、そして神経細胞などが挙げられている。

生後早期の造血幹細胞移植は、造血細胞由来のMSCや生着細胞からの細胞間ミトコンドリア移送によって、HAX1異常を有する神経細胞の機能回復に寄与する可能性が推測される。神経細胞ミトコンドリア機能を確認することは不可能であるが、生後早期の同種造血幹細胞移植によって、Kostmann症候群の神経学的異常を軽減させる可能性が考えられ、早期の造血幹細胞移植症例の集積が必要である。

平成11年度厚生省特定疾患治療研究事業報告書によれば、CHAの病型別割合は、HS71%、遺伝性楕円赤血球症(HE)2.7%、赤血球酵素異常症5.9%、サラセミア3.5%、不安定ヘモグロビン症が0.8%、病型未確定が16.1%であった。現在、遺伝性有口赤血球症(口唇赤血球症)(hereditary stomatocytosis; HST)には4病型、5病因遺伝子が同定され、それぞれ臨床的特徴が明らかになっている。令和3年度報告書に記したように、DHS特にDHS1は赤血球輸血を受けていなくても20歳代以降ヘモクロマトーシスを発症すること、脾臓摘出により重篤な静脈血栓症を併発することが明らかになっている。

今回の調査では、CHAとの鑑別が困難なCDA症例が遺伝学的検査により診断できた。従来日本人CDAはI型(CDAN1変異例)とIV型(KLF1変異例)が知られており、南ヨーロッパで診断されるII型(SEC23B)は一例も診断されていない。今回、CI5ORF41例が初めて診断されたが、大球性貧血、

ペルテス病の合併等、CDAN1変異によるCDAと臨床像が酷似していた。

赤血球形態で有口赤血球を認めた症例には溶血性貧血関連遺伝子に病的バリエーションを確認できず、赤血球表面IgG分子数測定でDAT（直接抗グロブリン試験）陰性AIHAと診断し得た症例を経験した。

前述の通り、遺伝子検査で未報告のバリエーションが検出された際にはHA-testsを実施しているが、赤血球酵素異常症では従来から実施していた赤血球酵素活性を測定することが確定診断に必要である。今回、PK（ピルビン酸キナーゼ）8例、G6PD（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）6例、GPI（グルコースリン酸イソメラーゼ）5例、PGK（ホスホグリセリン酸キナーゼ）、GCLC（ γ -グルタミルシステイン合成酵素）1例などの赤血球酵素異常症が診断できた。PK異常症に関しては欧米で既に赤血球PK活性を高めるアロステリックエフェクターが臨床応用されており、投与前検査の遺伝子検査が効果予測のために必須となっている。

今後、CHAの診断システムを日本国内で維持すること、重症例に対して造血細胞移植や新規治療薬などの治療を実施していくための公的支援として先天性溶血性貧血の各病型を難病指定することが必要と考えられた。

CHAに対する造血細胞移植では無効造血による骨髄過形成や鉄過剰症による拒絶リスク上昇が問題点となる。サラセミアにおいては、ハイドロキシウレア、アザチオプリン、フルダラビンをを用いたpreconditioningを行うことで生着不全が減少し移植成績向上に寄与したことが報告されており、CHAにおいてpreconditioningの重要性が示唆された。今回、ハイドロキシウレア単剤を用いたpreconditioningを先天性溶血性貧血3名に行い、全例で速やかな生着が得られた。ハイドロキシウレアによるCytoreduction効果や無効造血改善により生着不全リスクが低減した可能性が示唆され、有害事象もなく安全に使用可能であった。先天性溶血性貧血の造血細胞移植におけるpreconditioningの有用性と鉄代謝マーカーに関連する知見は乏しく、今後の症例の蓄積が望まれる。

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・がん学会で承認を取得し、2023年6月1日に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版した。

FAのHSCTに発症する固形がんの多くは頭頸部がんおよび食道がんであり、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携した診療体制の構築と、定期的なフォローアップが重要である。また、稀少疾患の発がんであり、多施設で情報交換を行いつつ、新規治療法の開発を進める必要がある。

今年度は新たなCSAの2症例を見出した。ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を免疫沈降法と質量分析装置を用いて網羅的に検索し、タンパク質分解酵素、シャペロンタンパク質などに加えて、エネルギー代謝に関わる酵素やアミノ酸代謝に関与する酵素など、様々なタンパク質を同定することができた。これらのタンパク質により、ALAS2タンパク質がどのような制御を受けているのかについて、今後さらなる検討が必要である。

本邦でのCDAの実態解明を行い、ガイドラインの作成を行ってきたが、新規症例ならびに既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、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、あるいは先の症例のように診断不確定症例も相当数あると予想され、引き続き全数把握に尽力するとともに、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の確立、それに基づいたガイドラインの作成・改訂が必要である。

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

Kostmann症候群に対して乳児期早期に臍帯血移植を行い、神経学的合併症を軽微にできた症例を報告した。ドナー由来MSCからのミトコンドリア移送が、Kostmann症候群における神経細胞機能障害を改善させる可能性が示唆された。今後のKostmann症候群の移植適応を考慮する上で貴重な症例と考えられる。

我々は未報告のCHAバリエーションを同定した場合、上記の溶血性貧血関連特殊検査で病原性バリエーションであることを確認し、必要に応じて家族解析も実施している。治療方針の決定、適切な遺伝カウ

セリングを実施するためには、遺伝子検査と共に患者赤血球を用いた総合的検査態勢の構築が重要と考えられる。

CHA 3名に対する造血細胞移植において、ハイドロキシウレア単剤によるpreconditioningを行い、重篤な有害事象なく、生着不全を回避し血液学的根治を得られた。Hydroxyureaの投与により、cytoreductionの効果に加え、無効造血の抑制が示唆されたが、更なる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤悦朗, 槍澤大樹, 大賀正一, 小原明, 金兼弘和, 神尾卓哉, 唐川修平, 菅野仁, 小島勢二, 小林明恵, 小林正夫, 多賀崇, 高田穰, 高橋義行, 照井君典, 土岐力, 長谷川大輔, 張替秀郎, 藤原亨, 古山和道, 真部淳, 溝口洋子, 村松秀城, 矢部普正, 渡邊健一郎. Diamond-Blackfan貧血/Fanconi貧血/遺伝性鉄芽球性貧血/Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)/先天性角化不全症/Shwachman-Diamond症候群/先天性好中球減少症/先天性溶血性貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023年6月1日.
- 2) Sato T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. **Blood**. 2024 Mar 21;blood.2023022247. doi: 10.1182/blood.2023022247. Online ahead of print. PMID: 38513239.
- 3) Tanaka T, Kudo K, Kanezaki R, Yuzawa K, Toki T, Okuse R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Terui K, Ito E. Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome. **Exp Hematol**. 2024 Apr;132:104179. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104179. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342295.
- 4) Yamashita M, Tomoda T, Mizuo A, Isoda T, Egawa M, Yoshida M, Toki T, Kudo K, Terui K, Ito E, Morio T, Takagi M. Transient erythroblastopenia due to a GATA1 variant in an infant female. **Pediatr Blood Cancer**. 2024 Mar;71(3):e30834. doi: 10.1002/pbc.30834. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149846.
- 5) Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y. TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. **Genes Chromosomes Cancer**. 2023 Jul;62(7):412-422. doi: 10.1002/gcc.23147. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37102302.
- 6) Yano M, Ishida H, Hara J, Kawaguchi H, Ito E, Moriya-Saito A, Hashii Y, Deguchi T, Miyamura T, Sato A, Hori H, Horibe K, Imamura T. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia not in remission enrolled in JACLS ALL-02. **Int J Hematol**. 2023 Sep;118(3):364-373. doi: 10.1007/s12185-023-03626-7. PMID: 37358749.
- 7) 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;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
- 8) Hirai T, Asano K, Ito I, Miyazaki Y, Sugiura H, Agirbasli M, Kobayashi S, Kobayashi M, Shimada

- D, Natsume I, Kawasaki T, Ohba T, Tajiri S, Sakamaki F, Mineshita M, Takihara T, Sekiya K, Tomii K, Tomioka H, Kita H, Nishizaka Y, Fukui M, Miyata T, Harigae H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19. **Sci Rep**. 2024 Jan 2;14(1):165. doi: 10.1038/s41598-023-50445-1. PMID: 38168544.
- 9) Uchibori Y, Onodera K, Onishi Y, Komatsu H, Takenaka K, Narumi Y, Watanabe T, Nakamura H, Sakurai K, Hashimoto K, Inokura K, Ichikawa S, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndromes with Donor-Specific Anti-HLA Antibodies against HLA-DP. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Oct 17;261(2):123-127. doi: 10.1620/tjem.2023.J063. PMID: 37558420.
- 10) Ichimura H, Ichikawa S, Ono K, Inokura K, Hoshi Y, Shirai T, Fukuhara N, Yokoyama H, Fujii H, Harigae H. Severe Bone Marrow Aplasia Following Macrophage Activation Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Aug 11;260(4):301-304. doi: 10.1620/tjem.2023.J037. PMID: 37164698.
- 11) Onishi Y, Furukawa E, Kamata M, Fukatsu M, Kameoka Y, Hatta S, Hamada H, Oyake T, Kai T, Sukegawa M, Nakajima S, Yanagiya R, Yamaguchi K, Takahashi T, Harazaki Y, Izumi T, Murai K, Ito S, Ikezoe T, Ishizawa K, Takahashi N, Harigae H. Outcomes of adult patients with early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) and non-ETP T-ALL. **Int J Hematol**. 2023 May;117(5):738-747. doi: 10.1007/s12185-023-03546-6. PMID: 36757523.
- 12) Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. The hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through the transferrin-transferrin receptor 1 axis. **Blood**. 2023 Jul 27;142(4):352-364. doi: 10.1182/blood.2022018597. PMID: 37146246.
- 13) Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H, Yabe H, Goto H, Kawahara Y, Yamashita YI, Sanada M, Deguchi T, Takahashi Y, Saito A, Noma H, Horibe K, Taga T, Adachi S; Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. Safety and efficacy of post-haematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). **BMJ Open**. 2023 Apr 17;13(4):e070051. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070051. PMID: 37068890.
- 14) Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. **Bone Marrow Transplant**. 2023 May;58(5):600-602. doi: 10.1038/s41409-023-01937-1. PMID: 36797422.
- 15) Mizuki K, Honda Y, Asai H, Higuchi N, Morita H, Yabe H, Kusuhara K.J. Successful Retransplantation With Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand-mismatched Cord Blood in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia That Relapsed After Transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2023 May 1;45(4):e547-e550. doi: 10.1097/MPH.0000000000002614. PMID: 36706271.
- 16) 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.
- 17) 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**. 2023 Jan;37(1):212-216. doi: 10.1038/s41375-022-01737-4. PMID: 36309560.
- 18) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Kobayashi R, Tanaka Y, Manabe A. The heterozygous NUDT15 variants is not associated with the severity of 6-mercaptopurine-related side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Eur J Cancer Pediatr Oncol**. 2023;1:100006. doi: 10.1016/j.ejcped.2023.100006.
- 19) Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, Hirabayashi S, Magara T, Ashiarai M, Miyamoto S, Ono R, Takahashi S, Hosoya Y, Niizato D, Yoshihara H, Nishimura A, Mitsui N, Kamiya T, Takasawa K, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T, Manabe A, Isoda T, Hasegawa D, Takagi M. Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2023 Nov;70(11):e30655. doi: 10.1002/pbc.30655. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37644665.
- 20) 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 Jun;10(6):e419-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00072-8. PMID: 37167992.
- 21) Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Imukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. **Haematologica**. 2024 Apr 1;109(4):1247-1252. doi: 10.3324/haematol.2023.282914. PMID: 37881853.
- 22) Nishimura A, Yokoyama K, Naruto T, Yamagishi C, Imamura T, Nakazono H, Kimura S, Ito M, Sagisaka M, Tanaka Y, Plao J, Namikawa Y, Yanagimachi M, Isoda T, Kanai A, Matsui H, Isobe T, Sato-Otsubo A, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Hasegawa D-S, Fujisaki H, Hasegawa D-I, Koike K, Koike T, Rai S, Umeda K, Sano H, Sekinaka Y, Ogawa A, Kinoshita A, Shiba N, Miki M, Kimura F, Nakayama H, Nakazawa Y, Taga T, Taki T, Adachi S, Manabe A, Koh K, Ishida Y, Takita J, Ishikawa F, Goto H, Morio T, Mizutani S, Tojo A, Takagi M. Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type. **Sci Adv**. 2023 Dec 15;9(50):eadj4407. doi: 10.1126/sciadv.adj4407. PMID: 38091391.
- 23) Yamashita D, Muramatsu H, Narita A, Wakamatsu M, Tsumura Y, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imaaya M, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Fujita N, Koh K, Umeda K, Morihana E, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Hama A, Takahashi Y. Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: Cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow. **Haematologica**. 2023 Dec 1;108(12):3438-3443. doi: 10.3324/haematol.2022.282513. PMID: 37317839.
- 24) 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.
- 25) Imashuku E, 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.
- 26) Tamura T, Yamamoto KS, 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.
- 27) Tamura T, Yamamoto KS, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. **Am J Med Genet A.** 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. PMID: 36282026.
- 28) 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.
- 29) Nagahama J, Nishikawa T, Nakamura T, Nakagawa S, Kodama Y, Terazono H, Wakamatsu M, Muramatsu H, Yamashiro Y, Kanno H, Okamoto Y. Severe β -thalassemia (Hb Zunyi) mimicking congenital dyserythropoietic anemia. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Dec;70(12):e30706. doi: 10.1002/pbc.30706. PMID: 37794572.
- 30) Ekuni S, Hirayama K, Nagasaka M, Osumi K, Kondo H, Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Katayama Y. Severe hemolytic anemia and metabolic acidosis at birth with glutathione synthetase deficiency and progressive neurological symptoms on follow-up. **Am J Case Rep.** 2023 Apr 13;24:e938396. doi: 10.12659/AJCR.938396. PMID: 37050856.
- 31) Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawashi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. **J Hum Genet.** 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. PMID: 37423943.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 槍澤大樹, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血における転写因子GATA1の標的化機構の解明. **東京女子医科大学総合医科学研究所紀要** 2023;42:112-113.
- 35) 長内聡子, 菅野仁. 【血液症候群(第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 一次性赤血球増加症 ジホスホグリセリン酸ムターゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:546-548.
- 36) 菅野仁. 【血液症候群(第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 KLF1異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:346-347.
- 37) 菅野仁. 【血液症候群(第3版) - その他の血液

- 疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 GATA1異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:344-345.
- 38) 小倉浩美, 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 ヌクレオチド代謝系 アデニル酸キナーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:306-309.
- 39) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 アルドラーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:283-284.
- 40) 小倉浩美, 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 ヘキソキナーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:279-282.
- 41) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 三炭糖リン酸イソメラーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:277-278.
- 42) Alvi E, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, Qi Fei, Okamoto Y, Takata M, Mu A. Mouse Slfn8 and Slfn9 genes complement human cells lacking SLFN11 during the replication stress response. **Commun Biol**. 2023 Oct 13;6(1):1038. doi: 10.1038/s42003-023-05406-9. PMID: 37833372.
- 43) Mu A, Cao Z, Huang D, Hosokawa H, Maegawa S, Takata M. Effects of the major formaldehyde catalyzer ADH5 on phenotypes of fanconi anemia zebrafish model. **Mol Biol Rep**. 2023 Oct;50(10):8385-8395. doi: 10.1007/s11033-023-08696-8. PMID: 37615925.
- 44) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency Syndrome: Metabolism and DNA repair protect the genome and hematopoiesis from endogenous DNA damage. **DNA Repair (Amst)**. 2023 Oct;130:103546. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103546. PMID: 37572579.
- 45) Takata M. A new Fanconi anemia-like disorder, aldehyde degradation deficiency syndrome: two defense mechanisms working together for the genome and hematopoiesis. **Rinsho Ketsueki**. 2023;64(7):639-645. doi: 10.11406/rinketsu.64.639. PMID: 37544724.
- 46) Takata M, Harada H. Meeting report: AT workshop 2023-A platform for discussing cutting-edge science in DNA damage signaling, repair, and human disorders. **Genes Cells**. 2023 Sep;28(9):642-645. doi: 10.1111/gtc.13054. PMID: 37341149.
- 47) Qi F, Alvi E, Ogawa M, Kobayashi J, Mu A, Takata M. The ribonuclease domain function is dispensable for SLFN11 to mediate cell fate decision during replication stress response. **Genes Cells**. 2023 Sep;28(9):663-673. doi: 10.1111/gtc.13056. PMID: 37469008.
- 48) Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. Williamsia muralis bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. **Access Microbiol**. 2023 Dec 4;5(12):000679.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000679.v3. PMID: 38188236.
- 49) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Fujino K, Ohga S. Adenovirus-associated Paroxysmal Cold Hemoglobinuria as Chilly Month Hemolytic Crisis. **Pediatr Infect Dis J**. 2024 Apr 1;43(4):e147-e148. doi: 10.1097/INF.0000000000004230. PMID: 38134371.
- 50) Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2024 Mar;71(3):e30809. doi: 10.1002/pbc.30809. PMID: 38078568.
- 51) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. Pretransplant ribavirin and interferon- α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. **J Infect Chemother**. 2024 Apr;30(4):362-365. doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.003. PMID: 37944696.
- 52) 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.
- 53) Sano H, Fukushima K, Yano M, Osone S, Kato Y, Hasegawa D, Miyamura T, Iwamoto S, Takahashi H, Terui K, Tawa A, Tomizawa D. Analysis of overweight/obese pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Int J Hematol**. 2024 Mar 9. doi: 10.1007/s12185-024-03745-9. Online ahead of print. PMID: 38460081.
- 54) Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. **Leukemia**. 2024 Jan;38(1):202-206. doi: 10.1038/s41375-023-02075-9. PMID: 37926712.
- 55) Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, Narita K, Kudo K, Mitani Y, Oshima K, Mori M, Arakawa Y, Ichimura K, Terui K, Tanami Y, Kawashima H, Nakazawa A, Niitsu T, Takahashi Y, Koh K. Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. **Int J Hematol**. 2024 Jan;119(1):99-103. doi: 10.1007/s12185-023-03662-3. PMID: 37740816.
- 56) Ueno K, Katayama K, Mizukami A, Nomura Y, Watanabe R, Sasaki T, Kinoshita S, Fujiwara N, Kakuta K, Morita T, Kamio T, Kudo K, Asano K, Terui K, Kurose A, Saito A. Spontaneous remission of skull Langerhans cell histiocytosis that had developed by repeated head injury: illustrative case. **J Neurosurg Case Lessons**. 2023 Aug 21;6(8):CASE2327. doi: 10.3171/CASE2327. PMID: 37728298.
- 57) Tokutake H, Hashimoto S, Fujita M, Tsugawa K, Terui K, Kudo A, Tanaka H. Be aware of severe juvenile chronic iridocyclitis without evidence of arthritis: Juvenile chronic iridocyclitis revisited. **Int J Rheum Dis**. 2024 Jan;27(1):e14913. doi: 10.1111/1756-185X.14913. PMID: 37706566.
- 58) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Joh K, Tanaka H. Expression of interferon-stimulated gene 20 (ISG20), an antiviral effector protein, in glomerular endothelial cells: possible involvement of ISG20 in lupus nephritis. **Ren Fail**. 2023 Dec;45(1):2224890. doi: 10.1080/0886022X.2023.2224890. PMID: 37340981.
- 59) Soma K, Kitagawa Y, Toki T, Miura F, Shimada J, Sato T, Kudo K, Otani K, Takahashi T, Terui K. Early-onset Marfan syndrome with a novel missense mutation: A case report. **J Cardiol Cases**. 2023 Mar 10;27(6):283-286. doi: 10.1016/j.jccase.2023.02.019. PMID: 37283908.
- 60) 照井君典. 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 赤芽球癆 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) . **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:57-60.
- 61) 照井君典, 菅野仁. 先天性溶血性貧血. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p178-182.
- 62) 照井君典, 伊藤悦朗. 遺伝性骨髄不全症候群. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p206-209.
- 63) 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, p404-408.
- 64) Suzuki K, Kubota Y, Kaneko K, Kamata CC, and Furuyama K. CLPX regulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver cells. **J Biol Chem**. 2023 Oct;299(10):105210. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105210. PMID: 37660922.
- 65) Kamata C, Kubota Y, Furuyama K. Erythroid-specific 5-aminolevulinic acid synthase is stabilized by HSPA9 in mitochondrial matrix. **岩手医学雑誌** 2023;7(2)5:49-67.
- 66) 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;7(2)5:69-79.

- 67) 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;75(1):1-9.
- 68) Matsumura R, Mochizuki S, Morishita Y, Hayakawa H, Karakawa S, Kawaguchi H, Okada S, Hyakuna N, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation in a patient with acute myeloid leukemia developed from severe congenital neutropenia using modified chemotherapy and conditioning regimen for leukemia. *Hematol Rep*. 2024 Feb 26;16(1):98-105. doi: 10.3390/hematolrep16010010. PMID: 38534880.
- 69) Goda S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. *Int J Hematol*. 2023 Nov;118(5):627-635. doi: 10.1007/s12185-023-03661-4. PMID: 37735323.
- 70) Ishimoto Y, Taniguchi K, Bayat B, Tobita R, Miyazaki T, Onodera R, Kurita E, Kobayashi M, Muroi K, Tsuno NH. Production of recombinant humanized monoclonal anti- human neutrophil antigen (HNA) antibodies with potential applicability as standard antibodies. *Transfusion*. 2023 Dec;63(12):2282-2288. doi: 10.1111/trf.17590. PMID: 37952222.
- 71) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Zietara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku A, 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.
- 72) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clin Exp Immunol*. 2023 Apr 25;212(2):96-106. doi: 10.1093/cei/uxac106. PMID: 36420581.
- 73) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, Okada S. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. *PNAS Nexus*. 2023 Mar 28;2(4):pgad104. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad104. PMID: 37077884.
- 74) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S. Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: A comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research. *Immunol Rev*. 2024 Mar;322(1):81-97. doi: 10.1111/imr.13300. PMID: 38084635.
- 75) Miyamoto K, Fujita Y, Maya Y, Ikemori Y, Sano H, Takashima Y, Karakawa S, Shimizu S. Primary autoimmune neutropenia in infancy and childhood accompanied by cutaneous infection. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 May;21(5):525-526. doi: 10.1111/ddg.14986. PMID: 36772918.
- 76) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, Okada S. Isolated Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to a Novel Duplication Variant of IL17RC. *J Clin Immunol*. 2023 Dec 22;44(1):18. doi: 10.1007/s10875-023-01601-9. PMID: 38129603.
- 77) 唐川修平. 【免疫機序による血球減少症とそのマネジメント】自己免疫性好中球減少症. *血液内科* 2023;86(3):363-368.
- 78) 唐川修平. 【血液症候群（第3版）- その他の血液疾患を含めて-】白血球（顆粒球）の異常（悪性腫瘍を除く）好中球の異常 好中球減少症 自己免疫性好中球減少症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:52-56.
- 79) Yamaguchi M, Sera Y, Toga-Yamaguchi H, Kanegane H, Iguchi Y, Fujimura K. Knockdown of the Shwachman-Diamond syndrome gene, SBDS, induces galectin-1 expression and impairs cell growth. *Int J Hematol*. 2024 Apr;119(4):383-391.

doi: 10.1007/s12185-024-03709-z. PMID: 38240987.

- 80) 金兼弘和. 成人における先天性免疫不全症の診察. *臨床血液* 2023;64(8):772-781.
- 81) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 など) . *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版 (東京) , 2023, 1609-1614.
- 82) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞性免疫能検査 (リンパ球幼若化試験, NK 細胞活性, TREC) . *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版 (東京) , 2023, 1615-1618.
- 83) 星野顕宏, 金兼弘和. X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) . *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社 (東京) , 2023, 101-102.
- 84) 井上健斗, 金兼弘和. NFKBI 欠損症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社 (東京) , 2023, 86-89.
- 85) 金兼弘和, 今井耕輔. 分類不能型免疫不全症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社 (東京) , 2023, 68-72.
- 86) 谷田けい, 金兼弘和. X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) . *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社 (東京) , 2023,64-67.
- 87) 金兼弘和. 150 章 抗体産生の主要な欠陥. *ネルソン小児科学 原書第 21 版 (日本語版)* . エルゼビアジャパン株式会社 (東京) , 2023.
- 88) 金兼弘和, 谷田けい. **第 28 章 生体防御と免疫不全症**. *小児科学 第 11 版*. 加藤元博編, 文光堂 (東京) , 2023, 531-566.
- 89) 金兼弘和, 森尾友宏. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 分類不能型免疫不全症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:237-240.
- 90) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 乳児一過性低ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:229-232.
- 91) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 X 連鎖無ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:233-236.
- 92) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 MHC クラス I/II欠損症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:289-292.
- 93) 渡邊健一郎, 金兼弘和. 【血液症候群(第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 Shwachman-Diamond 症候群. *日本臨床別冊血液症候群I* 2023:22-26.
- 94) 山口博樹. 【血液症候群 (第3版) -その他の血液疾患を含めて-】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 先天性角化不全症. *日本臨床別冊血液症候群 I* 2023:16-21.
2. 学会発表
- 1) Suzuki Y, Nakajima Y, Kurosawa S, Ola R, Ochi Y, Kon A, Ito E, Ogawa S, Iwama A. Gata1s combined with Stag2 or Ezh2 loss induce abnormal megakaryocytopoiesis associated with DS-AMKL. **第 85 回日本血液学会学術総会** (2023 年 10 月 13 日-15 日, 東京) .
- 2) Fujiwara T, Suzuki C, Harigae H. Mitochondrial metabolism and erythroid differentiation. **第 85 回日本血液学会学術総会** (2023 年 10 月 13 日-15 日, 東京) .
- 3) 燕艶, 加藤浩貴, 佐野沙矢香, 古川瑛次郎, 藤原亨, 大西康, 福原規子, 横山寿行, 張替秀郎. 正常造血及び白血病におけるヘム合成の役割. **第 85 回日本血液学会学術総会** (2023 年 10 月 13 日-15 日, 東京) .
- 4) Sano S, Kato H, Yan Y, Furukawa E, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujiwara T, Harigae H. Transcription factor GATA2 is inevitable for the survival and proper differentiation of thymic multipotent progenitor cells by gene expression orchestration. **The 65th American Society of Hematology** (2023 年 12 月 9 日-12 日, 米国・サンディエゴ) .
- 5) Yan Y, Kato H, Sano S, Furukawa E, Michimata D,

- Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fujiwara T, Onishi Y, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Roles for heme synthesis in the maintenance of hematopoietic stem and progenitor cells. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
- 6) Furukawa E, Kato H, Sano S, Yan Y, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Saegusa D, Fujiwara T, Igarashi K, Harigae H. Hematopoietic stem/progenitor cell intrinsic SAM synthesis is required to prevent p53 pathway activation by maintaining DNA stability. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
- 7) 山本将平, 小池隆志, 杉下友美子, 川端直子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 造血細胞移植後のファンconi貧血に合併した固形がんの検討. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会** (2023年9月29日-10月1日, 札幌) .
- 8) 奥村康裕, 株木重人, 矢部普正, 秋庭健志, 菅原章友. Fanconi貧血患児に対するTAIのVMAT技術を用いた治療計画の評価. **日本放射線腫瘍学会第36回学術大会** (2023年11月30日-12月2日, 横浜) .
- 9) Yoshida K, Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H. Genetic landscape of myeloid neoplasms in patients with Fanconi anemia and a related disease. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
- 10) 山本将平, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 小池隆志, 内山温, 矢部普正. JR-141投与に続いて臍帯血移植を施行したMPS-IIの2例. **第64回日本先天代謝異常学会学術集会** (2023年10月5日-7日, 大阪) .
- 11) Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H, Yoshida K. Genetic profile of myeloid neoplasms developed with Fanconi anemia and Aldehyde degradation deficiency syndrome. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
- 12) 西之園翼, 村松秀城, 若松学, 山下大紀, 深沢達也, 白川雄一, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 今屋雅之, 山森彩子, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 宮島雄二, 高橋義行. CARD11遺伝子変異による白血球増多を認めた一例. **第14回東海信州免疫不全症研究会** (2023年7月8日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 13) 渡會麻未, 山下大紀, 成田敦, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 島崎紀子, 田中真己人, 村松秀城, 西尾信博, 工藤寿子, 高橋義行. 家族性血球貪食症候群 (FHL) 3型に対する臍帯血移植. **小児血液・がん症例検討 in 中部** (症例検討) (2023年7月11日, WEB開催) . (口演) .
- 14) Narita K, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Kataoka S, Narita A, Muramatsu H, Shimasaki N, Nishio N, Takahashi Y. 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンにより血液学的反応が得られた最重症再生不良性貧血の小児例. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会** (2023年9月29日-10月1日, 札幌) . (口演) .
- 15) Narita A, Muramatsu H, Wakamatsu M, Okuno Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Yamamori A, Narita K, Kataoka S, Shimasaki N, Nishio N, Hamada M, Iwafuchi H, Ito M, Hama A, Kojima S, Takahashi Y. Genetic characterization of idiopathic bone marrow failures in children. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) . (口演) .
- 16) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Hamada M, Okuno Y, Ohara O, Takahashi Y. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. **MDSR 2024 (The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes)** (2024年3月15日-16日, 京都) . (ポスター) .
- 17) 伊東貴美, 諸田直哉, 齋藤慧, 八田俊介, 勝岡優奈, 阿部好文, 小山涼子, 和泉透, 菅野仁. 脱水型遺伝性有口赤血球症 (dehydrated hereditary stomatocytosis: DHSt) の一症例. **第24回日本検査血液学会学術集会** (2023年7月29日-30日, 名古屋) . 日本検査血液学会雑誌2023:24巻学術集会:S183.
- 18) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因

- 性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子 SLX4-XPF の局在制御の解明. **第27回DNA複製・組換え・修復ワークショップ** (2023年6月5日-7日, 福岡) . (口演) .
- 19) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子 SLX4-XPF の局在制御の解明. **第96回日本生化学会大会シンポジウム** (2023年10月31日-11月2日, 福岡) . (口演) .
- 20) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. (シンポジウム) ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子 SLX4-XPF の局在制御機構. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸) . (口演) .
- 21) 藤田雅俊, 勝木陽子, 吉田和真. (シンポジウム) 蛋白質核酸複合体障害物により誘導される複製ストレスに対する SLX4-XPF-ATR を介した DNA ダメージ応答における RAD52 の役割. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸) . (口演) .
- 22) 足立俊一, 江口克秀, 石村匡崇, 朴崇娟, 木下恵志郎, 矢田裕太郎, 園田素史, 中川慎一郎, 白山理恵, 高畑靖, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植 - Hydroxyurea 単剤による preconditioning の有用性 -. **第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2024年3月21日-23日, 東京) .
- 23) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血における用量調整ブスルファンレジメンを用いた造血細胞移植成績の検討. 「**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5年度班会議 (2023年9月21日, Web開催) .
- 24) Ishida H, Kawahara Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Cho Y, Koh K, Koga Y, Hama A, Sato M, Terui K, Miyagawa N, Watanabe A, Takita J, Kato K, Matsumoto K, Hino M, Tabuchi K, Sakaguchi H. Higher CD34+ Cell Doses Correlate with Reduced Incidence of Relapse and Better Event-Free Survival after KIR-Ligand Mismatch Cord Blood Transplantation for Childhood Acute Myeloid Leukemia. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) . (ポスター) . Blood. 2023;132:2843.
- 25) Furuyama K. (シンポジウム) Multiple roles of mitochondrial ATP-dependent unfoldase CLPX in the regulation of intracellular energy metabolism. **第96回日本生化学会大会** (2023年10月31日-11月2日, 福岡) . (口演) .
- 26) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, Kamata CC, 古山和道. CLPXは肝細胞においてミトコンドリアβ酸化を制御する. **第96回日本生化学会大会** (2023年10月31日-11月2日, 福岡) . (ポスター) .
- 27) 木戸口千晶, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 岡田賢. 好中球減少症の小児における抗好中球抗体の解析. **第55回日本小児感染症学会学術集会** (2023年11月25日-26日, 名古屋) .
- 28) Watanabe K, Boonyawat B, Wang H, Adams S, Li H, Tabori U, Dror Y. The aplastic anemia and leukemia-related protein SBDS interacts with the dna repair protein Ku80. **10th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome** (2023年4月18日-21日, 英国・ケンブリッジ) .
- 29) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群の調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」班会議 令和5年度第1回(2023年7月28日). 第2回 (2024年1月19日) .
- 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（東京慈恵会医科大学小児科学講座 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 12 例中 2 例（17%）に既報の遺伝子変異を認めた。昨年度は、ターゲットシーケンズ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ズを行った。本年度は、そのデータを詳細に解析し、4 例に DBA の原因遺伝子、1 例に *SBDS* 遺伝子の変異を同定した。これまでに 273 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、149 例（54.6%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 遺伝子変異を見出した。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。本年度は、2017 年に出版した先天性骨髄不全症診療ガイドラインの改訂版「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

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 年度からは先行班研究を進展させ、患者数の最も多い DBA 症例から登録を進める。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* および私達が見出した新規原因遺伝子 *TP53* について、次世代シーケンサー（MiSeq）を用いてターゲットシーケンズを行った。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ズ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、國土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。

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

(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12名の遺伝子診断を行い、2例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 2例) を同定した。昨年度は、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、國土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。本年度は、そのデータを詳細に解析し、4例にDBAの原因遺伝子、1例に*SBDS*遺伝子の変異を同定した。これまでに273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、149例 (54.6%) 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重症度分類の改訂を行った。

難病プラットフォーム (AMED 松田班) を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い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5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、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。このため、遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2017の改訂が必要となり、2022年度から改訂作業を進めた。2023年6月1日に、「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出

版した。

D. 考察

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。しかし、まだ約40%が原因遺伝子が不明であり、長期予後についても、全体像が明らかではない。AMED 國土班により、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解析を行う。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。実際、原因が不明であった31家系の臨床検体をWGSで解析した結果、5例 (15.5%) で原因遺伝子を同定した。注目すべきことに、そのうちの1例はDBA以外の遺伝性骨髄不全症であった。

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、小児血液がん学会で承認を取得し、2023年6月1日に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Sato T](#), [Yoshida K](#), [Toki T](#), [Kanezaki R](#), [Terui K](#), [Saiki R](#), [Ojima M](#), [Ochi Y](#), [Mizuno S](#), [Yoshihara M](#), [Uechi T](#), [Kenmochi N](#), [Tanaka S](#), [Matsubayashi J](#), [Kisai K](#), [Kudo K](#), [Yuzawa K](#), [Takahashi Y](#), [Tanaka T](#), [Yamamoto Y](#), [Kobayashi A](#), [Kamio T](#), [Sasaki S](#), [Shiraishi Y](#), [Chiba K](#), [Tanaka H](#), [Muramatsu H](#), [Hama A](#), [Hasegawa D](#), [Sato A](#), [Koh K](#), [Karakawa S](#), [Kobayashi M](#), [Hara J](#), [Taneyama Y](#), [Imai C](#), [Hasegawa D](#), [Fujita N](#), [Yoshitomi M](#), [Iwamoto S](#), [Yamato G](#), [Saida S](#), [Kiyokawa N](#), [Deguchi T](#), [Ito M](#), [Matsuo H](#), [Adachi S](#), [Hayashi Y](#), [Taga T](#), [Moriya Saito A](#), [Horibe K](#), [Watanabe K](#), [Tomizawa D](#),

- Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. **Blood**. 2024 Mar 21;blood.2023022247. doi: 10.1182/blood.2023022247. Online ahead of print. PMID: 38513239.
- 2) Tanaka T, Kudo K, Kanezaki R, Yuzawa K, Toki T, Okuse R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Terui K, Ito E. Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome. **Exp Hematol**. 2024 Apr;132:104179. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104179. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342295.
 - 1) Yamashita M, Tomoda T, Mizuo A, Isoda T, Egawa M, Yoshida M, Toki T, Kudo K, Terui K, Ito E, Morio T, Takagi M. Transient erythroblastopenia due to a GATA1 variant in an infant female. **Pediatr Blood Cancer**. 2024 Mar;71(3):e30834. doi: 10.1002/pbc.30834. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149846.
 - 2) Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y. TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. **Genes Chromosomes Cancer**. 2023 Jul;62(7):412-422. doi: 10.1002/gcc.23147. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37102302.
 - 3) Yano M, Ishida H, Hara J, Kawaguchi H, Ito E, Moriya-Saito A, Hashii Y, Deguchi T, Miyamura T, Sato A, Hori H, Horibe K, Imamura T. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia not in remission enrolled in JACLS ALL-02. **Int J Hematol**. 2023 Sep;118(3):364-373. doi: 10.1007/s12185-023-03626-7. PMID: 37358749.
 - 4) Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y. TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. **Genes Chromosomes Cancer**. 2023 Jul;62(7):412-422. doi: 10.1002/gcc.23147. PMID: 37102302.
 - 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;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
 - 6) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p4-15.
2. 学会発表
 - 1) Suzuki Y, Nakajima Y, Kurosawa S, Ola R, Ochi Y, Kon A, Ito E, Ogawa S, Iwama A. Gata1s combined with Stag2 or Ezh2 loss induce abnormal megakaryocytopoiesis associated with DS-AMKL. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
- 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 2 例登録があり、*XLSA* と診断された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1例目は10歳男児、家族歴なし。8歳11か月時に運

動後のふらつきを認め、近医にて小球性低色素性貧血を指摘された。鉄剤内服にも反応せず、サラセミアは否定された。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2*遺伝子の変異（c.1700T>A, p.M567K）の変異を同定した。その後、骨髄検査により*XLSA*の確定診断となり、ビタミンB6療法が開始された。

2例目は39歳男性。軽度の小球性貧血（Hb 11.5 g/dL）、フェリチン高値（926 ng/mL）あり。兄2名も同様の検査所見を認めた。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2*遺伝子変異（c.1354C>T, p.R452C）の変異を同定した。同変異は過去に複数家系で同定されており、遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が強く疑われた。

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今回の症例も含め計31例登録され、うち71%（22例）と大多数は*ALAS2*の異常を認めた。過去にp.M567K変異の報告は認めないが、p.M567IではビタミンB6に反応性を認めたとされており、本症例でも有効であることが期待される。

E. 結論

今年度は新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirai T, Asano K, Ito I, Miyazaki Y, Sugiura H, Agirbasli M, Kobayashi S, Kobayashi M, Shimada

- D, Natsume I, Kawasaki T, Ohba T, Tajiri S, Sakamaki F, Mineshita M, Takihara T, Sekiya K, Tomii K, Tomioka H, Kita H, Nishizaka Y, Fukui M, Miyata T, Harigae H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19. **Sci Rep**. 2024 Jan 2;14(1):165. doi: 10.1038/s41598-023-50445-1. PMID: 38168544.
- 2) Uchibori Y, Onodera K, Onishi Y, Komatsu H, Takenaka K, Narumi Y, Watanabe T, Nakamura H, Sakurai K, Hashimoto K, Inokura K, Ichikawa S, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndromes with Donor-Specific Anti-HLA Antibodies against HLA-DP. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Oct 17;261(2):123-127. doi: 10.1620/tjem.2023.J063. PMID: 37558420.
 - 3) Ichimura H, Ichikawa S, Ono K, Inokura K, Hoshi Y, Shirai T, Fukuhara N, Yokoyama H, Fujii H, Harigae H. Severe Bone Marrow Aplasia Following Macrophage Activation Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Aug 11;260(4):301-304. doi: 10.1620/tjem.2023.J037. PMID: 37164698.
 - 4) Onishi Y, Furukawa E, Kamata M, Fukatsu M, Kameoka Y, Hatta S, Hamada H, Oyake T, Kai T, Sukegawa M, Nakajima S, Yanagiya R, Yamaguchi K, Takahashi T, Harazaki Y, Izumi T, Murai K, Ito S, Ikezoe T, Ishizawa K, Takahashi N, Harigae H. Outcomes of adult patients with early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) and non-ETP T-ALL. **Int J Hematol**. 2023 May;117(5):738-747. doi: 10.1007/s12185-023-03546-6. PMID: 36757523.
 - 5) Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. The hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through the transferrin-transferrin receptor 1 axis. **Blood**. 2023 Jul 27;142(4):352-364. doi: 10.1182/blood.2022018597. PMID: 37146246.
 - 6) 藤原亨, 古山和道, 張替秀郎. 遺伝性鉄芽球性貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p29-36.
2. 学会発表
 - 1) Fujiwara T, Suzuki C, Harigae H. Mitochondrial metabolism and erythroid differentiation. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
 - 2) 燕艶, 加藤浩貴, 佐野沙矢香, 古川瑛次郎, 藤原亨, 大西康, 福原規子, 横山寿行, 張替秀郎. 正常造血及び白血病におけるヘム合成の役割. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
 - 3) Sano S, Kato H, Yan Y, Furukawa E, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujiwara T, Harigae H. Transcription factor GATA2 is inevitable for the survival and proper differentiation of thymic multipotent progenitor cells by gene expression orchestration. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
 - 4) Yan Y, Kato H, Sano S, Furukawa E, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fujiwara T, Onishi Y, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Roles for heme synthesis in the maintenance of hematopoietic stem and progenitor cells. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
 - 5) Furukawa E, Kato H, Sano S, Yan Y, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Saegusa D, Fujiwara T, Igarashi K, Harigae H. Hematopoietic stem/progenitor cell intrinsic SAM synthesis is required to prevent p53 pathway activation by maintaining DNA stability. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
- 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 客員教授）

研究要旨：Fanconi 貧血（FA）は DNA 修復障害による染色体不安定性から、成人後高率に固形がんを発症する。我が国での FA に伴う固形がんの疫学データは少なく、東海大学小児科で造血細胞移植を施行した 80 例の FA 症例における固形がんの発症と予後を解析した。19 例が固形がんを発症、発症年齢は中央値 25 歳、発症後の 5 年生存率は 41.4%（95%CI;18.7-62.9%）であった。固形がんの早期発見と新規治療の開発が重要と考えられた。

A. 研究目的

Fanconi 貧血（FA）は DNA 修復障害を基盤病態とし、骨髄不全や高発がんを特徴とする疾患で、生命予後の改善には造血細胞移植（HSCT）と固形がん対策が重要である。HSCT の成績は近年著しく向上したが、平均寿命の延長によって、固形がんの発症例が増える傾向にある。本研究では FA の HSCT 後固形がんの疫学を明らかにし、FA の診療ガイドラインを確立することを目的とする。

B. 研究方法

東海大学小児科において 1985 年より 2021 年に HSCT を施行した FA の 80 例の診療記録より、固形がんを発症した症例の癌腫、発症時期、治療内容と予後について解析した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施した。「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

移植時年齢の中央値は 9 歳（範囲；5～28 歳）で、19 例が固形がんを発症、発症年齢の中央値は 25 歳（範囲 14～46 歳）であった。癌腫は舌がん 6 例、食道がん 4 例、口腔がん 3 例、咽頭がん 2 例、肝臓がん、上顎がん、盲腸がん、褐色細胞腫がそれぞれ 1 例であった。HSCT から固形がん発症までの期間は中央値 14 年（範囲 5～29 年）であった。治療として外科手術、放射線治療、化学療法が症例に応じて選択されたが、

10 例が固形がん診断後中央値 19 か月（範囲；1～57 か月）でがん死した。固形がん診断後の 2 年および 5 年生存率はそれぞれ 59.2%（95%CI, 32.9-78.1%）、41.4%（95%CI, 18.7-62.9%）であった。

D. 考察

今回、FA 患者の HSCT 後発症の固形がんは、19 例中 12 例が頭頸部がん、4 例が食道がん、この両者で 84% を占めていた。国内の造血細胞移植登録（TRUMP）の解析では有意差を認めなかったが、海外からは移植前処置の放射線照射と慢性 GVHD が発がんのリスク因子とされている。放射線照射は慢性 GVHD のリスク因子でもあり、放射線照射量の減量が望まれているが、非血縁ドナーからの HSCT における拒絶予防として 3Gy の照射は必須であった。実際 Minnesota 大学の Wagner 教授らは 1.5Gy への減量を試みたところ、3 例中 2 例で拒絶され、減量を断念している。

我々は高発がん部位である口腔～食道にかけての局所（甲状腺を含む）と、中枢神経、眼、性腺への照射量の減量を図るべく、volumetric modulated arc therapy (VMAT) を併用した放射線胸腹部照射 (TAI) を開発した。2018 年から FA および粘膜脆弱性を伴う先天性角化異常症に対する移植に VMAT-TAI を含む前処置を採用しており、今後の固形がん発症頻度の低下が期待される。

定期的に外来を受診している症例は比較的早期に固形がんが診断され、様々な治療によって比較的長期生存しているが、定期受診から外れた症例では進行がんの段階で診断され、不幸な転帰を取る例が多い。抗がん剤の治療選択が限られる FA では外科手術の比重が大きく、早期発見が予後を分

けると言っても過言ではない。東海大学では、すでにHSCT後長期観察期間に入り、年齢が20歳以上となって発がんリスクが上昇している症例が20例以上存在するため、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携して、固形がんの診療体制を整えている。

近年、HSCT施行前のBRCA変異例で、幼少期発症の固形がんに対する化学療法の施行例が報告され、FAでも代謝拮抗剤を始めとして一定強度の化学療法が可能なことや、最近ではPARP阻害剤による治療効果も報告されている。現在でも放射線治療とセツキシマブの併用は試みられているが、今後さらなる新規治療法の開発が期待される。

E. 結論

FAのHSCTに発症する固形がんの多くは頭頸部がんおよび食道がんであり、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携した診療体制の構築と、定期的なフォローアップが重要である。また、稀少疾患の発がんであり、多施設で情報交換を行いつつ、新規治療法の開発を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H, Yabe H, Goto H, Kawahara Y, Yamashita YI, Sanada M, Deguchi T, Takahashi Y, Saito A, Noma H, Horibe K, Taga T, Adachi S; Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. Safety and efficacy of post-haematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). **BMJ Open**. 2023 Apr 17;13(4):e070051. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070051. PMID: 37068890.
- 2) Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. **Bone Marrow Transplant**.

2023 May;58(5):600-602. doi: 10.1038/s41409-023-01937-1. PMID: 36797422.

- 3) Mizuki K, Honda Y, Asai H, Higuchi N, Morita H, Yabe H, Kusuhara K.J. Successful Replantation With Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand-mismatched Cord Blood in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia That Relapsed After Transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2023 May 1;45(4):e547-e550. doi: 10.1097/MPH.0000000000002614. PMID: 36706271.
 - 4) 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.
 - 5) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p4-15.
 - 6) 矢部普正, 高田穰, 村松秀城. Fanconi 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p16-28.
2. 学会発表
 - 1) 山本将平, 小池隆志, 杉下友美子, 川端直子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 造血細胞移植後のファンconi 貧血に合併した固形がんの検討. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会**(2023年9月29日-10月1日, 札幌).
 - 2) 奥村康裕, 株木重人, 矢部普正, 秋庭健志, 菅原章友. Fanconi 貧血患児に対するTAIのVMAT技術を用いた治療計画の評価. **日本放射線腫瘍学会第36回学術大会**(2023年11月30日-12月2日, 横浜).
 - 3) Yoshida K, Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H. Genetic landscape of myeloid neoplasms in patients

with Fanconi anemia and a related disease. **第85回**
日本血液学会学術総会 (2023年10月13日-15日,
東京) .

- 4) 山本将平, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 小池隆志, 内山温, 矢部普正. JR-141投与に続いて臍帯血移植を施行したMPS-IIの2例. **第64回日本先天代謝異常学会学術集会** (2023年10月5日-7日, 大阪) .
- 5) Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H, Yoshida K. Genetic profile of myeloid neoplasms developed with Fanconi anemia and Aldehyde degradation deficiency syndrome. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .

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改訂版を出版した。

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

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

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ントが検出された。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ントが検出された。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、機能解析により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）。

本年度、本疾患の診療ガイドラインを改訂し、出版した。上述の新しい知見については次期の改訂に反映させる予定である。

D. 考察

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

CDAを起こす遺伝子として現在までに、CDAN1、

C15ORF41 (I型)、*SEC23B* (II型)、*KIF23* (III型)、*KLF1* (IV型)、*GATA1* (Ⅱ型)、*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。

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) 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.
- 2) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Kobayashi R, Tanaka Y, Manabe A. The heterozygous NUDT15 variants is not associated with the severity of 6-mercaptopurine-related side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Eur J Cancer Pediatr Oncol**. 2023;1:100006. doi: 10.1016/j.ejcped.2023.100006.
- 3) Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, Hirabayashi S, Magara T, Ashiarai M, Miyamoto S, Ono R, Takahashi S, Hosoya Y, Niizato D, Yoshihara H, Nishimura A, Mitsui N, Kamiya T, Takasawa K, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T, Manabe A, Isoda T, Hasegawa D, Takagi M. Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2023

Nov;70(11):e30655. doi: 10.1002/pbc.30655. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37644665

- 4) 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 Jun;10(6):e419-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00072-8. PMID: 37167992.
- 5) Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Imukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. **Haematologica**. 2024 Apr 1;109(4):1247-1252. doi: 10.3324/haematol.2023.282914. PMID: 37881853.
- 6) Nishimura A, Yokoyama K, Naruto T, Yamagishi C, Imamura T, Nakazono H, Kimura S, Ito M, Sagisaka M, Tanaka Y, Plao J, Namikawa Y, Yanagimachi M, Isoda T, Kanai A, Matsui H, Isobe T, Sato-Otsubo A, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Hasegawa D-S, Fujisaki H, Hasegawa D-I, Koike K, Koike T, Rai S, Umeda K, Sano H, Sekinaka Y, Ogawa A, Kinoshita A, Shiba N, Miki M, Kimura F,

Nakayama H, Nakazawa Y, Taga T, Taki T, Adachi S, Manabe A, Koh K, Ishida Y, Takita J, Ishikawa F, Goto H, Morio T, Mizutani S, Tojo A, Takagi M. Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type. **Sci Adv.** 2023 Dec 15;9(50):eadj4407. doi: 10.1126/sciadv.adj4407. PMID: 38091391.

- 7) 真部 淳, 長谷川大輔, 多賀崇, 小島勢二. Congenital dyserythropoietic anemia (CDA). **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p37-43.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）および遺伝性骨髄不全症候群（IBFS）を対象とした中央診断を開始した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を名古屋大学で、骨髄病理標本を名古屋第一赤十字病院と静岡県立こども病院の2施設で行っている。また、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。結果として、2023年度は遺伝性骨髄不全症候群を疑う123例に対して、遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果、ダイヤモンド・ブラックファン貧血4例、先天性角化不全症3例、ADH5/ALDH2欠損症3例、ファンconi貧血2例、GATA2異常症1例、先天性赤血球形成異常症1例、武内・小崎症候群1例、その他の遺伝性骨髄不全症候群3例を同定した。残りの105例については明らかな遺伝子変異を同定することができなかった。これらの結果は、遺伝学的検査を補完する新たな診断ツールを構築する必要性を示唆するものである。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遺伝性骨髄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。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様々な臨床像（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。

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。他の遺伝性骨髄不全症候群も各々の疾患に特有の検査が存在するが、確実な診断には遺伝学的検査が必須となる。しかしながら、半数以上の症例は遺伝学的に診断することが難しい背景がある。

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、遺伝性骨髄不全症候群に関連する遺伝子変異の探索を行った。

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)、あるいは遺伝性骨髄不全症候群 (IBFS) 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。遺伝性骨髄不全症候群が疑われる症例について、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。

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

C. 研究結果

結果として、2023年度は遺伝性骨髄不全症候群を疑う123例に対して、遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果、ダイヤモンド・ブラックファン貧血4例、先天性角化不全症3例、ADH5/ALDH2欠損症3例、ファンconi貧血2例、GATA2異常症1例、先天性赤血球形成異常症1例、武

内・小崎症候群1例、その他の遺伝性骨髄不全症候群3例を同定した。しかし、大部分の症例は明らかな遺伝子変異を同定することが困難であり、遺伝学的検査を補完する新たな診断ツールの開発が望まれる。本結果に関して学会発表を行った。

D. 考察

遺伝性骨髄不全症は非常に多彩な疾患を包含し、再生不良性貧血、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。

骨髄不全症や特徴的な臨床所見を認める時に、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を実行する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、遺伝性骨髄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) Yamashita D, Muramatsu H, Narita A, Wakamatsu M, Tsumura Y, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Fujita N, Koh K, Umeda K, Morihana E, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Hama A, Takahashi Y. Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: Cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow. **Haematologica**. 2023 Dec 1;108(12):3438-3443. doi: 10.3324/haematol.2022.282513. PMID: 37317839.
- 2) 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, Imai 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.

- 3) 山口博樹, 小島勢二, 高橋義行, 村松秀城. 先天性角化不全症. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p44-52.
2. 学会発表
 - 1) 西之園翼, 村松秀城, 若松学, 山下大紀, 深沢達也, 白川雄一, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 今屋雅之, 山森彩子, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 宮島雄二, 高橋義行. CARD11遺伝子変異による白血球増多を認めた一例. **第14回東海信州免疫不全症研究会** (2023年7月8日, 名古屋 (ハイブリッド開催)). (口演).
 - 2) 渡會麻未, 山下大紀, 成田敦, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 島崎紀子, 田中真己人, 村松秀城, 西尾信博, 工藤寿子, 高橋義行. 家族性血球貪食症候群 (FHL) 3型に対する臍帯血移植. **小児血液・がん症例検討 in 中部** (症例検討) (2023年7月11日, WEB開催). (口演).
 - 3) Narita K, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Kataoka S, Narita A, Muramatsu H, Shimasaki N, Nishio N, Takahashi Y. 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンにより血液学的反応が得られた最重症再生不良性貧血の小児例. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会** (2023年9月29日-10月1日, 札幌). (口演).
 - 4) Narita A, Muramatsu H, Wakamatsu M, Okuno Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Yamamori A, Narita K, Kataoka S, Shimasaki N, Nishio N, Hamada M, Iwafuchi H, Ito M, Hama A, Kojima S, Takahashi Y. Genetic characterization of idiopathic bone marrow failures in children. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京). (口演).
 - 5) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Hamada M, Okuno Y, Ohara O, Takahashi Y. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. **MDSR 2024 (The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes)** (2024年3月15日-16日, 京都). (ポスター).
- 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 非常勤嘱託医師）
長内 聡子（東京女子医科大学医学部 助教）
青木 貴子（東京女子医科大学病院 臨床検査技師）

研究要旨：先天性溶血性貧血は、赤血球膜・酵素・ヘモグロビンの量的・質的な異常によって発症する疾患群の総称である。我々の施設では従来溶血性貧血関連特殊検査として、赤血球浸透圧脆弱性、赤血球 eosin 5'-maleimide 結合能、赤血球酵素活性（15 種）イソプロパノール不安定性試験などを実施し、一部の症例について遺伝子検査を実施してきた。昨年度後半（令和 4 年 11 月以降）から、検査依頼のあった全ての溶血性貧血疑い症例に溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた遺伝子検査を導入した。今回パネル遺伝子検査を実施した 150 症例について、最終診断結果をまとめたところ、赤血球膜異常症 50%、赤血球酵素異常症 14%、ヘモグロビン異常症が 2%であった。赤血球表面結合 IgG 分子数増加で診断された DAT 陰性 AIHA が 4%、先天性赤血球形成異常性貧血（CDA）が 3%、Gilbert's 症候群が 2%、診断未確定例が 25%であった。従来日本人 CDA は I 型（*CDANI* 変異例）と IV 型（*KLF1*）が知られており、南ヨーロッパで診断される II 型（*SEC23B*）は一例も診断されていない。今回、*C15ORF41* 例が初めて診断されたが、大球性貧血、ペルテス病の合併等、*CDANI* 変異による CDA と臨床像が酷似していた。我々は未報告のバリエーションを同定した場合、上記の溶血性貧血関連特殊検査で病原性バリエーションであることを確認し、必要に応じて家族解析も実施している。治療方針の決定、適切な遺伝カウンセリングを実施するためには、遺伝子検査と共に患者赤血球を用いた総合的検査態勢の構築が重要と考えられる。

A. 研究目的

先天性溶血性貧血の正確かつ効率的な診断法を確立することは、患者へ適切な医療介入を行い、合併症の発症を未然に防ぐために重要である。従来我々の施設では赤血球酵素活性測定、還元型グルタチオン（GSH）濃度測定、フローサイトメトリーを用いた患者赤血球浸透圧脆弱性試験（FCM-OF）、赤血球膜表面積定量検査（赤血球 eosin 5'-maleimide[EMA]結合能定量検査）などの溶血性貧血関連特殊検査（HA-tests）を実施し、必要に応じて遺伝子検査を追加していた。HA-testsは患者赤血球を用いるため、赤血球輸血後4～6週間の間隔を空ける必要がある。また、新生児など十分な採血量を確保できない例では、測定が困難であった。

令和4年11月以降、検査依頼のあった症例に関し

て、まず溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子検査を実施した。既知の病原性バリエーションが同定された症例や輸血依存例・十分量の採血が困難な例を除き、HA-testsを実施する方針に変更した。150症例に遺伝子検査を行い、病型診断結果に関して考察を行ったので報告する。

B. 研究方法

原因未確定の先天性溶血性貧血疑い150症例を解析した。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を用いてバリエント解析を行った。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。バリエントは Integrative Genomics Viewer (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>) を用いて目視でも確認した。得られたバリエントは 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。バリエントはダイレクトシーケンシングでも確認した。

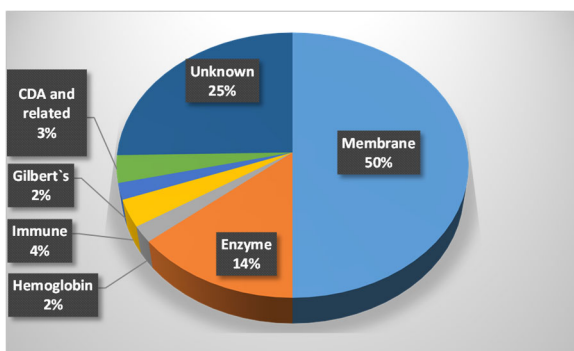
(倫理面への配慮)

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

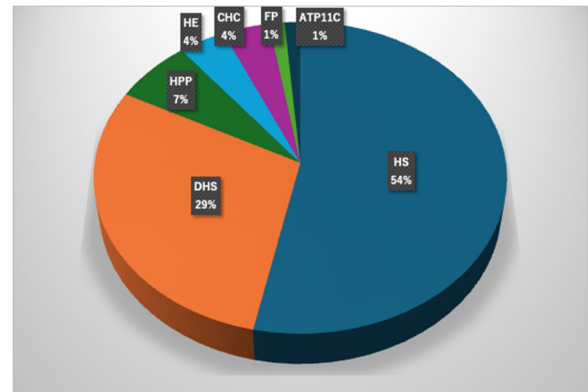
今回パネル遺伝子検査を実施した150症例について、最終診断結果をまとめたところ、赤血球膜異常症50%、赤血球酵素異常症14%、ヘモグロビン異常症が2%であった。赤血球表面結合IgG分子数増加で診断されたDAT陰性AIHAが4%、先天性赤血球形成異常性貧血(CDA)が3%、Gilbert's症候群が2%、診断未確定例が25%であった。

図1 同定した病原性バリエントの内訳 (n=150)



Membrane : 赤血球膜異常症、Enzyme : 赤血球酵素異常症、Hemoglobin : ヘモグロビン異常症、Immune : 直接抗グロブリン試験陰性AIHA、Gilbert's : Gilbert症候群
CDA and related : 先天性赤血球形成異常性貧血及び GATA1遺伝子変異による先天性溶血性貧血、Unknown : 原因未確定例

図2 赤血球膜異常症の診断結果 (n=75)



HS : 遺伝性球状赤血球症
DHS : 脱水型遺伝性有口赤血球症
HPP : 遺伝性熱変形赤血球症
HE : 遺伝性楕円赤血球症
CHC : クリオハイドロサイトーシス
FP : 家族性偽高カリウム血症
ATP11C : フリッパーゼ異常症

赤血球膜異常症と診断した75症例に関して、最も高頻度な病型は従来の調査と同様に遺伝性球状赤血球症 (HS) であった。一方、2014年に病因遺伝子が同定されて以来、遺伝子検査による確定診断が可能になった脱水型遺伝性有口赤血球症 (DHS) に関しては、今回の調査で22症例、膜異常症全体の29%に達していた。また、 α スペクトリン遺伝子 (*SPTA1*) の複合ヘテロ接合体である遺伝性熱変形赤血球症 (Hereditary pyropoikilocytosis; HPP) は破碎赤血球、奇形赤血球と称される特徴的な赤血球形態を呈し、重症例では赤血球輸血依存性の慢性溶血性貧血になるが、この病型も遺伝子検査結果と赤血球像・赤血球EMA結合能の低下などの検査所見によって確定診断が可能になっている。赤血球バンド3をコードする*SLC4A1*の変異はHSの他、低温保存により上清中カリウム濃度上昇を来すクリオハイドロサイトーシス (CHC) の病因となることが知られており、今回の調査でも同定された。また、欧米で赤血球輸血後の高カリウム血症の原因となるため、献血後のスクリーニング検査の必要性が議論されている家族性偽高カリウム血症 (Familial pseudohyperkalemia; FP) 症例も今回の調査により日本人溶血性貧血症例に確認された (表1)。

表1 遺伝性有口赤血球症の病因遺伝子と臨床的特徴

| OMIM表記 / # | 脱水型遺伝性有口赤血球症 | | 家族性偽高カリウム血症 | クリオハイドロサイトーシス | 水分過剰型遺伝性有口赤血球症 |
|------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|----------------|
| | DHS1 | DHS2 | PSHK2 | CHC | OHSt |
| | 194380 | 616689 | 609153 | 185020 | 185000 |
| 溶血の程度 | 軽症~中等症 | | なし | 中等症 | 中等症~重症 |
| 病因遺伝子 | <i>PIEZO1</i> | <i>KCNW4</i> | <i>ABCB8</i> | <i>SLC4A1</i> | <i>RHAG</i> |
| 赤血球形態 | Stomatocyte/Target cells/Echinocyte | | Stomatocyte/Target cells | Stomatocyte | Stomatocyte |
| MCV (fL) | 基準値~軽度増大 | | 基準値~軽度増大 | 基準値~軽度増大 | 増大 |
| MCHC(g/dL) | 基準値~軽度増加 | | 基準値~軽度増加 | 基準値~軽度増加 | 低下 |
| 浸透圧抵抗 | 増加(低浸透圧でも溶血しない) | | 軽度増加 | 正常 | 低下 |
| EMA結合能 | 基準値~軽度増加 | | 基準値 | 基準値 | 増大? |
| 検体溶血 | なし | | あり(室温) | あり(4℃) | なし |
| 脾摘の効果 | 禁忌 | 無効 | 適応なし | 有効だが血栓症合併 | あり |

D. 考察

平成11年度厚生省特定疾患治療研究事業報告書によれば、先天性溶血性貧血の病型別割合は、HS71%、遺伝性橢円赤血球症 (HE) 2.7%、赤血球酵素異常症5.9%、サラセミア3.5%、不安定ヘモグロビン症が0.8%、病型未確定が16.1%であった。現在、遺伝性有口赤血球症 (口唇赤血球症) (hereditary stomatocytosis ; HST) には4病型、5病因遺伝子が同定され、それぞれの臨床的特徴が明らかになっている。令和3年度報告書に記したように、DHS特にDHS1は赤血球輸血を受けていなくても20歳代以降へモクロマトーシスを発症すること、脾臓摘出により重篤な静脈血栓症を併発することが明らかになっている。

今回の調査では、先天性溶血性貧血との鑑別が困難なCDA症例が遺伝学的検査により診断できた。従来日本人CDAはI型 (*CDANI*変異例) とIV型 (*KLF1*変異例) が知られており、南ヨーロッパで診断されるII型 (*SEC23B*) は一例も診断されていない。今回、*C15ORF41*例が初めて診断されたが、大球性貧血、ペルテス病の合併等、*CDANI*変異によるCDAと臨床像が酷似していた。

赤血球形態で有口赤血球を認めた症例には溶血性貧血関連遺伝子に病的バリエーションを確認できず、赤血球表面IgG分子数測定でDAT (直接抗グロブリン試験) 陰性AIHAと診断し得た症例を経験した。

前述の通り、遺伝子検査で未報告のバリエーションが検出された際にはHA-testsを実施しているが、赤血球酵素異常症では従来から実施していた赤血球酵素活性を測定することが確定診断に必要である。今回、PK (ピルビン酸キナーゼ) 8例、G6PD (グルコース-6-リン酸脱水素酵素) 6例、GPI (グルコースリン酸イソメラーゼ) 5例、PGK (ホスホグリセリン酸キナーゼ)、GCLC (γ -グルタミルシステイン合成酵素) 1例などの赤血球酵素異常症が診断できた。PK異常症に関しては欧米で既に赤血球PK活性を高めるアロステリックエフェクターが臨床応用されており、投与前検査の遺伝子検査が効果予測のために必須となっている。

今後、先天性溶血性貧血の診断システムを日本国内で維持すること、重症例に対して造血細胞移植や新規治療薬などの治療を実施していくための公的支援として先天性溶血性貧血の各病型を難病指定することが必要と考えられた。

E. 結論

我々は未報告のバリエーションを同定した場合、上記の溶血性貧血関連特殊検査で病原性バリエーションであることを確認し、必要に応じて家族解析も実施している。治療方針の決定、適切な遺伝カウンセリングを実施するためには、遺伝子検査と共に患者赤血球を用いた総合的検査態勢の構築が重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imashuku E, 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.
- 2) Tamura T, Yamamoto KS, 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.
- 3) Tamura T, Yamamoto KS, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. **Am J Med Genet A**. 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. PMID: 36282026.
- 4) 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.
- 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) Nagahama J, Nishikawa T, Nakamura T, Nakagawa S, Kodama Y, Terazono H, Wakamatsu M, Muramatsu H, Yamashiro Y, Kanno H, Okamoto Y. Severe β -thalassemia (Hb Zunyi) mimicking congenital dyserythropoietic anemia. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Dec;70(12):e30706. doi: 10.1002/pbc.30706. PMID: 37794572.
- 7) Ekuni S, Hirayama K, Nagasaka M, Osumi K, Kondo H, Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Katayama Y. Severe hemolytic anemia and metabolic acidosis at birth with glutathione synthetase deficiency and progressive neurological symptoms on follow-up. **Am J Case Rep.** 2023 Apr 13;24:e938396. doi: 10.12659/AJCR.938396. PMID: 37050856.
- 8) Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. **J Hum Genet.** 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. PMID: 37423943.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 槍澤大樹, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血における転写因子GATA1の標的化機構の解明. **東京女子医科大学総合医科学研究紀要** 2023;42:112-113.
- 12) 長内聡子, 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 一次性赤血球増加症 ジホスホグリセリン酸ムターゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:546-548.
- 13) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 KLF1異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:346-347.
- 14) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 GATA1異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:344-345.
- 15) 小倉浩美, 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 ヌクレオチド代謝系 アデニル酸キナーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:306-309.
- 16) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 アルドラーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:283-284.
- 17) 小倉浩美, 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 ヘキソキナーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:279-282.
- 18) 菅野仁. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 三炭糖リン酸イソメラーゼ異常症. **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:277-278.
- 19) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan貧血. **遺**

伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p4-15.

20) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p4-15.

21) 槍澤大樹, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p76-88.

2. 学会発表

1) 伊東貴美, 諸田直哉, 齋藤慧, 八田俊介, 勝岡優奈, 阿部好文, 小山涼子, 和泉透, 菅野仁. 脱水型遺伝性有口赤血球症 (dehydrated hereditary stomatocytosis: DHSt) の一症例. **第24回日本検査血液学会学術集会** (2023年7月29日 - 30日, 名古屋). 日本検査血液学会雑誌 2023:24巻学術集会:S183.

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の遺伝子診断

研究分担者 勝木 陽子（九州大学大学院薬学研究院 助教）
藤田 雅俊（九州大学大学院薬学研究院 教授）
高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科 特任教授）
矢部 普正（東海大学医学部 客員教授）

研究要旨：国内における医療機関でファンconi貧血（FA）を疑われた患者の遺伝子解析を実施している。本年度は、1例の症例解析の依頼を受け、実施した。

A. 研究目的

ファンconi貧血（FA）は、骨髄不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを呈し、出生率は10万人に一人と希少なが、その重篤な症状と診断・治療法の確立・浸透の遅れから、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行うことは、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である。近年、FAの類似病態であるアルデヒド代謝酵素欠損症が報告され、遺伝カウンセリング等の観点からもより確かな分子診断の提供が望まれる。本研究では、FAと関連病態患者の分子診断結果を集積し、日本におけるFAと類似疾患の分子疫学を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国の医療機関でFAが疑われた骨髄不全患者サンプルからゲノムDNAを抽出し、一次スクリーニングとして、日本人FA患者における高頻度変異である *FANCA* 遺伝子 c.2546delC, *FANCG* 遺伝子 c.307+1G>Cおよびc.1066C>Tのサンガーシーケンスを行う。また、臨床情報や染色体断裂試験から、近年報告されたFA関連病態であるアルデヒド代謝酵素欠損症（ADDS）が疑われる場合、*ADH5*遺伝子の全エクソン、および*ALDH2*遺伝子c.G1510A（p.E487K）変異の有無をサンガーシーケンスで検討する。これらに変異が見つからない場合、NGSにより全ゲノム解析を行い、原因遺伝子を探索する。（倫理面への配慮）

本研究は課題名「ファンconi貧血が疑われる骨髄不全症候群患者の遺伝子解析」として、九州大学医系地区観察研究倫理審査委員会より承認を得て実施している（許可番号23126）。患者サンプルは

九州大学への送付に際し匿名化されている。

C. 研究結果

2023年度は、滋賀医科大学病院から依頼を受け、1例のFAが疑われる日本在住フィリピン人患者サンプルのゲノム解析を行った。予想した通り、*FANCA*遺伝子、*FANCG*遺伝子の3箇所の日本人ホットスポット変異は本症例で検出されなかった。染色体断裂試験は陽性であったため、*ADH5*の解析は行わず国立がん研究センター吉田健一研究室に依頼し全ゲノム解析を行ったところ、ヘテロの*FANCA*遺伝子c.C3568T（p.Q1190X）、c.T1351G（p.W451G）、c.3653_3654inv（p.Pro1218Leu）変異が同定された。

FANCA c.C3568T（p.Q1190X）は病的変異であることがすでに報告されている。c.T1351Gおよびc.3653_3654invはvariant of unknown significance（VUS）であるが、名古屋大学におけるターゲットシーケンスにおいて、この症例の母親サンプルで*FANCA*遺伝子にc.T1351G（p.W451G）のヘテロ変異が同定されたことから、病的アレル（c.C3568T）は父親由来の可能性が高く、本患者は*FANCA* c.C3568Tおよびc.T1351Gのコンパウンドヘテロ変異によりFAを発症した可能性が高いと考えられた。なお、本患者の*ALDH2*遺伝子は両アレルとも野生型（GG）であることが確認された。

D. 考察

このような活動を継続し、より多数の患者への分子診断を提供し、臨床情報を蓄積することで、今後の日本人FAおよび関連病態の疫学を明らかにすることが重要である。そのためには、研究の継続性が重要である。研究分担者の京都大学高田の定年退職に伴い、本年度より九州大学の勝木、藤田が研究班

に参画し、今後のFA分子診断、分子疫学研究を担うこととなった。高田も引き続き、研究班に参加する。また、国内に居住する外国人も今後一層増加することが予想される。これに伴い、各種遺伝性疾患を発症する海外にオリジンをもつ人々も増えていくであろう。将来構想としては、データとサンプルのRepositoryと分子診断の体制を、東アジアの症例をターゲットとして国際協力によって整えることが望ましいと思われる。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Alvi E, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, Qi Fei, Okamoto Y, Takata M, Mu A. Mouse Slfn8 and Slfn9 genes complement human cells lacking SLFN11 during the replication stress response. **Commun Biol.** 2023 Oct 13;6(1):1038. doi: 10.1038/s42003-023-05406-9. PMID: 37833372.
- 2) Mu A, Cao Z, Huang D, Hosokawa H, Maegawa S, Takata M. Effects of the major formaldehyde catalyzer ADH5 on phenotypes of fanconi anemia zebrafish model. **Mol Biol Rep.** 2023 Oct;50(10):8385-8395. doi: 10.1007/s11033-023-08696-8. PMID: 37615925.
- 3) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency Syndrome: Metabolism and DNA repair protect the genome and hematopoiesis from endogenous DNA damage. **DNA Repair (Amst).** 2023 Oct;130:103546. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103546. PMID: 37572579.
- 4) Takata M. A new Fanconi anemia-like disorder, aldehyde degradation deficiency syndrome: two defense mechanisms working together for the genome and hematopoiesis. **Rinsho Ketsueki.** 2023;64(7):639-645. doi: 10.11406/rinketsu.64.639. PMID: 37544724.
- 5) Takata M, Harada H. Meeting report: AT workshop 2023-A platform for discussing cutting-edge science in DNA damage signaling, repair, and human disorders. **Genes Cells.** 2023 Sep;28(9):642-645. doi: 10.1111/gtc.13054. PMID:

37341149.

- 6) Qi F, Alvi E, Ogawa M, Kobayashi J, Mu A, Takata M. The ribonuclease domain function is dispensable for SLFN11 to mediate cell fate decision during replication stress response. **Genes Cells.** 2023 Sep;28(9):663-673. doi: 10.1111/gtc.13056. PMID: 37469008.
- 7) 矢部普正, 高田穰, 村松秀城. Fanconi 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p16-28.

2. 学会発表

- 1) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御の解明. **第27回DNA複製・組換え・修復ワークショップ** (2023年6月5日-7日, 福岡). (口演).
- 2) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御の解明. **第96回日本生化学会大会シンポジウム** (2023年10月31日-11月2日, 福岡). (口演).
- 3) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. (シンポジウム) ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御機構. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸). (口演).
- 4) 藤田雅俊, 勝木陽子, 吉田和真. (シンポジウム) 蛋白質核酸複合体障害物により誘導される複製ストレスに対するSLX4-XPF-ATRを介したDNAダメージ応答におけるRAD52の役割. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸). (口演).

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

先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植法の検討

研究分担者 大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 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（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）
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）

研究要旨：先天性溶血性貧血は、単一遺伝子異常により赤血球寿命の短縮、溶血が生じる疾患群であり、重症例では造血細胞移植が選択肢となる。先天性溶血性貧血では無効造血や鉄過剰症により生着不全リスクが高く、preconditioning の必要性が示唆されるが、症例数が限られるため確立された造血細胞移植法はない。今回、 β -サラセミア 1名、GATA1 関連溶血性貧血 1名および SPTA1 関連遺伝性球状赤血球症 1名の計3名におけるハイドロキシウレア単剤による preconditioning の有用性・安全性を検討した。3名とも速やかに生着と完全キメラを得られ、類洞閉塞症候群等の重篤な有害事象は認めなかった。ハイドロキシウレア投与前後では cytoreduction 効果や溶血所見の改善が得られ、鉄代謝マーカーの推移からは無効造血改善が得られ、ハイドロキシウレア単剤による preconditioning の有用性が示唆された。投与中の有害事象もなく安全に使用可能であった。先天性溶血性貧血の造血細胞移植における preconditioning の有用性と鉄代謝マーカーに関連する知見は乏しく、今後の症例の蓄積が望まれる。

A. 研究目的

先天性溶血性貧血は、単一遺伝子異常により赤血球寿命の短縮、溶血が生じる疾患群である。重症例の場合、赤血球輸血依存となり、長期的に鉄過剰症や骨変形が問題となるため、血液学的根治治療として造血細胞移植が選択肢となる。

先天性溶血性貧血では、赤芽球を中心とした骨髄過形成や無効造血・赤血球輸血依存に伴う鉄過剰症により生着不全リスクが高く、骨髄破壊的前処置が一般的であるが、確立された前処置はない。一方で、鉄過剰症のため、前処置関連毒性の発症リスクも高く、前処置の強度減弱が望まれる。

今回、生着不全リスク低減ならびに前処置強度の減弱を目的として、ハイドロキシウレアを用いた preconditioning の有効性と安全性を検討した。

B. 研究方法

2019年1月から2023年12月までで、赤血球酵素活性と遺伝子解析を用いて先天性溶血性貧血と診断

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。東京女子医科大学が赤血球酵素活性測定と遺伝子解析を担当し、ヘモグロビン異常症に関しては福山臨床検査センターに遺伝子解析のご協力を得て行った。

ハイドロキシウレアは、前処置前の2か月間経口投与し、臨床経過、検査成績を評価した。前処置としてブスルファンを使用した症例では、移植前に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。

（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

HBB遺伝子に複合ヘテロ接合性 variants を同定し

たβ-サラセミア 1名、GATA1遺伝子にヘミ接合性variantを同定したGATA1関連溶血性貧血 1名およびSPTA1遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定したSPTA1関連遺伝性球状赤血球症 1名を解析対象患者とした。全例乳児期に発症し、赤血球輸血依存のため移植適応と判断した。移植時年齢はそれぞれ5歳、24歳、11歳であり、2名はHLA完全一致の血縁骨髄、1名はHLA1座不一致の非血縁骨髄を移植源とした。前処置は全例で骨髄非破壊の前処置を用い、targeted BU/FLUレジメンが2名、FLU/MEL/TBIレジメンが1名であった。3名とも速やかに生着し、完全キメラを達成した。全例でGradeIIの急性GVHDを認めたが、ステロイド投与で軽快した。類洞閉塞症候群の発症例はなかった。移植後観察期間の平均値は36か月（範囲：8-57か月）であり、全例赤血球輸血依存なく、生存している。

ハイドロキシウレア投与前後の血液学的パラメーターの推移は以下の通りであった（平均値；投与前/2か月後）。血球数の変化は、白血球数 8757/3070（ μL ）、好中球数 4522/863（ μL ）、リンパ球数 3283/1829（ μL ）、血小板数 54.9/22.6（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）とcytoreduction効果を認めた。溶血所見の変化は、網状赤血球数 96.7/20.0（%）、総ビリルビン値 5.6/3.4（ mg/dL ）、LDH 422/213（U/L）と改善傾向であった。鉄代謝マーカーの変化は、可溶性トランスフェリン受容体値 32/16（ $\mu\text{g/mL}$ ）、ヘプシジン 8.8/42.0（ ng/mL ）、エリスロフェロン 1.4/1.4（ ng/mL ）、ヘプシジン/エリスロフェロン比 8.4/29.3であり、無効造血の改善を示唆する所見であった。ハイドロキシウレア投与中には、有意な有害事象を認めなかった。

D. 考察

先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植では無効造血による骨髄過形成や鉄過剰症による拒絶リスク上昇が問題点となる。サラセミアにおいては、ハイドロキシウレア、アザチオプリン、フルダラビンを用いたpreconditioningを行うことで生着不全が減少し移植成績向上に寄与したことが報告されており、先天性溶血性貧血においてpreconditioningの重要性が示唆された。今回、ハイドロキシウレア単剤を用いたpreconditioningを先天性溶血性貧血3名に行い、全例で速やかな生着が得られた。ハイドロキシウレアによるCytoreduction効果や無効造血改善により生着不全リスクが低減した可能性が示唆され、有害事象もなく安全に使用可能であった。先

天性溶血性貧血の造血細胞移植におけるpreconditioningの有用性と鉄代謝マーカーに関連する知見は乏しく、今後の症例の蓄積が望まれる。

E. 結論

先天性溶血性貧血3名に対する造血細胞移植において、ハイドロキシウレア単剤によるpreconditioningを行い、重篤な有害事象なく、生着不全を回避し血液学的根治を得られた。Hydroxyureaの投与により、cytoreductionの効果に加え、無効造血の抑制が示唆されたが、更なる症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. Williamsia muralis bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. **Access Microbiol.** 2023 Dec 4;5(12):000679.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000679.v3. PMID: 38188236.
- 2) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Fujino K, Ohga S. Adenovirus-associated Paroxysmal Cold Hemoglobinuria as Chilly Month Hemolytic Crisis. **Pediatr Infect Dis J.** 2024 Apr 1;43(4):e147-e148. doi: 10.1097/INF.0000000000004230. PMID: 38134371.
- 3) Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2024 Mar;71(3):e30809. doi: 10.1002/pbc.30809. PMID: 38078568.
- 4) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. Pretransplant ribavirin and interferon- α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. **J Infect Chemother.** 2024 Apr;30(4):362-365. doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.003. PMID: 37944696.
- 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) 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.
- 7) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p4-15.
- 8) 槍澤大樹, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p76-88.

2. 学会発表

- 1) 足立俊一, 江口克秀, 石村匡崇, 朴崇娟, 木下恵志郎, 矢田裕太郎, 園田素史, 中川慎一郎, 白山理恵, 高畑靖, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植 - Hydroxyurea単剤によるpreconditioningの有効性 -. **第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2024年3月21日-23日, 東京) .
- 2) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血における用量調整ブスルファンレジメンを用いた造血細胞移植成績の検討. 「**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5年度班会議 (2023年9月21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 12 例中 2 例（17%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 273 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、149 例（54.6%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 遺伝子変異を見出した。本年度は、2017 年に出版した先天性骨髄不全症診療ガイドラインの改訂版「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

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、正確な先天性骨髄不全症候群の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂を行う。

B. 研究方法

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

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

（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* 2 例）を同定した。これまでに 273 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、149 例（54.6%）となった。

これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」の改訂を行い、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大きな進歩が見られた。そのため、2022 年度から改訂作業を進め、2023 年 6 月 1 日に「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

D. 考察

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

まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、全体像が明らかではない。長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が必要であるが、難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。

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。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取得し、2023年6月1日に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S Prof, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. **Blood**. 2024 Mar 21;blood.2023022247. doi: 10.1182/blood.2023022247. Online ahead of print. PMID: 38513239.
- 2) Sano H, Fukushima K, Yano M, Osone S, Kato Y, Hasegawa D, Miyamura T, Iwamoto S, Takahashi H, Terui K, Tawa A, Tomizawa D. Analysis of overweight/obese pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Int J Hematol**. 2024 Mar 9. doi: 10.1007/s12185-024-03745-9. Online ahead of

print. PMID: 38460081.

- 3) Tanaka T, Kudo K, Kanezaki R, Yuzawa K, Toki T, Okuse R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Terui K, Ito E. Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome. **Exp Hematol**. 2024 Apr;132:104179. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104179. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342295.
- 4) Yamashita M, Tomoda T, Mizuo A, Isoda T, Egawa M, Yoshida M, Toki T, Kudo K, Terui K, Ito E, Morio T, Takagi M. Transient erythroblastopenia due to a GATA1 variant in an infant female. **Pediatr Blood Cancer**. 2024 Mar;71(3):e30834. doi: 10.1002/pbc.30834. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149846.
- 5) Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. **Leukemia**. 2024 Jan;38(1):202-206. doi: 10.1038/s41375-023-02075-9. PMID: 37926712.
- 6) Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, Narita K, Kudo K, Mitani Y, Oshima K, Mori M, Arakawa Y, Ichimura K, Terui K, Tanami Y, Kawashima H, Nakazawa A, Niitsu T, Takahashi Y, Koh K. Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. **Int J Hematol**. 2024 Jan;119(1):99-103. doi: 10.1007/s12185-023-03662-3. PMID: 37740816.
- 7) Ueno K, Katayama K, Mizukami A, Nomura Y, Watanabe R, Sasaki T, Kinoshita S, Fujiwara N, Kakuta K, Morita T, Kamio T, Kudo K, Asano K, Terui K, Kurose A, Saito A. Spontaneous remission of skull Langerhans cell histiocytosis that had developed by repeated head injury: illustrative case. **J Neurosurg Case Lessons**. 2023 Aug 21;6(8):CASE2327. doi: 10.3171/CASE2327.

PMID: 37728298.

- 8) Tokutake H, Hashimoto S, Fujita M, Tsugawa K, Terui K, Kudo A, Tanaka H. Be aware of severe juvenile chronic iridocyclitis without evidence of arthritis: Juvenile chronic iridocyclitis revisited. **Int J Rheum Dis.** 2024 Jan;27(1):e14913. doi: 10.1111/1756-185X.14913. PMID: 37706566.
- 9) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Joh K, Tanaka H. Expression of interferon-stimulated gene 20 (ISG20), an antiviral effector protein, in glomerular endothelial cells: possible involvement of ISG20 in lupus nephritis. **Ren Fail.** 2023 Dec;45(1):2224890. doi: 10.1080/0886022X.2023.2224890. PMID: 37340981.
- 10) Soma K, Kitagawa Y, Toki T, Miura F, Shimada J, Sato T, Kudo K, Otani K, Takahashi T, Terui K. Early-onset Marfan syndrome with a novel missense mutation: A case report. **J Cardiol Cases.** 2023 Mar 10;27(6):283-286. doi: 10.1016/j.jccase.2023.02.019. PMID: 37283908.
- 11) 照井君典. 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 赤芽球癆 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血). **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:57-60.
- 12) 照井君典, 菅野仁. 先天性溶血性貧血. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p178-182.
- 13) 照井君典, 伊藤悦朗. 遺伝性骨髄不全症候群. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p206-209.
- 14) 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, p404-408.
- 15) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p4-15.

2. 学会発表

- 1) Ishida H, Kawahara Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Cho Y, Koh K, Koga Y, Hama A, Sato M, Terui K, Miyagawa N, Watanabe A, Takita J, Kato K,

Matsumoto K, Hino M, Tabuchi K and Sakaguchi H. Higher CD34+ Cell Doses Correlate with Reduced Incidence of Relapse and Better Event-Free Survival after KIR-Ligand Mismatch Cord Blood Transplantation for Childhood Acute Myeloid Leukemia. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ). (ポスター). **Blood.** 2023;132:2843.

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

赤芽球特異的5-アミノレブリン酸合成酵素複合体の形成とその役割

研究分担者 古山 和道（岩手医科大学医学部 教授）

研究要旨：赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS2）は赤芽球におけるヘモグロビンの合成のためのヘムを供給するのに必須の酵素で、ALAS2 遺伝子の遺伝的変異は遺伝性鉄芽球性貧血の原因として知られている。近年、様々なタンパク質が複合体を形成することが報告されているが、ALAS2 タンパク質の複合体の形成に関する情報は非常に少ない。このため、質量分析法を用いて ALAS2 と複合体を形成するタンパク質を網羅的に同定することを試みた。その結果、ALAS2 タンパク質はエネルギー代謝やアミノ酸代謝に関与するタンパク質、プロテアーゼおよびシャペロンタンパク質などと複合体を形成することが明らかとなった。この結果から、ALAS2 タンパク質は複合体の形成を介して、様々な調節を受けている可能性が示唆された。

A. 研究目的

赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS2）は赤芽球におけるヘム生合成の律速酵素で、ヘモグロビンの合成のためのヘムを供給するのに必須の酵素である。ALAS2 遺伝子の遺伝的変異は遺伝性鉄芽球性貧血の原因として知られている。近年、様々なタンパク質が複合体の形成を介して、それぞれの機能を調節することが報告されているが、ALAS2 タンパク質の複合体の形成に関する情報は非常に少ない。このため、ALAS2 タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定し、その複合体形成の赤芽球分化における役割について考察を行った。

B. 研究方法

ALAS2 タンパク質を FLAG-tag との融合タンパク質（ALAS2F）としてドキシサイクリン誘導性に発現制御が可能な HEK293 細胞を樹立し、ALAS2F タンパク質を発現させた後、抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降して複合体を精製した。その後、複合体をトリプシンで処理し、質量分析装置（LC/MS）にて複合体に含まれるタンパク質を同定した。同定されたタンパク質のうち、ミトコンドリアのマトリクスに局在するタンパク質を選択し、パルスウェイ解析を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究に倫理的な配慮が必要な実験等は含まれていない。

C. 研究結果

ALAS2 と結合するタンパク質として、タンパク質分解に関与するマトリクスプロテアーゼ（CLPX, CLPP, LONP1）、エネルギー代謝に関与するタンパク質（ATP 合成酵素、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ（PDH）、リンゴ酸デヒドロゲナーゼなど）、アミノ酸代謝に関与するタンパク質（グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼなど）などが同定された。さらに ALAS2 に特異的ではなかったが、シャペロンタンパク質（HSPA9, HSPD1）も含まれていた。

これらのタンパク質のうち、いくつかについては、ALAS2 のアイソザイムである非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS1）とも複合体を形成することを確認している。例えば、CLPXP はヘム依存性に ALAS1 タンパク質を分解し、LONP1 は酸化された ALAS1 タンパク質の分解に関与すると考えられている。このため、ALAS1 と ALAS2 とで複合体形成の役割に異なる点があるのかどうか、LONP1 についてさらなる検討を行った。FLAG-tag を付与した ALAS1（ALAS1F）を ALAS2F と同様に HEK293 細胞で発現させ、免疫沈降したのちに、複合体に含まれる LONP1 の量を比較したところ、大きな差を認めなかった。一方、ALAS1F, ALAS2F を発現する細胞における LONP1 の発現を siRNA を用いて特異的に抑制したところ、その効果は異なっており、LONP1 タンパク質の発現低下に伴い ALAS1F タンパク質は増加したが、ALAS2F タンパク質は減少した。

D. 考察

シャペロンタンパク質はその性質上、多くのタンパク質と複合体を形成するため、特定のタンパク質との関係における役割を明らかにすることは困難である。しかしながら、その結合はすべてのタンパク質において等しいわけではなく、細胞内の状況に応じて、変化するようである。今回我々が行った網羅的解析では定量的な複合体形成の解析は困難だが、免疫沈降後にWestern blotによる解析(IP-Western)を行うことにより、半定量的に解析することは可能であった。実際、HSP70タンパク質の1つであるHSPA9タンパク質は、LC/MS解析ではALAS2Fのみならず陰性コントロールとして用いたルシフェラーゼとも複合体を形成したが、IP-Westernで確認したところ、ALAS2Fとの結合量の方がルシフェラーゼとのそれよりも明らかに多いことが明らかとなった。しかしながら、IP-Western解析のためにはそれぞれのタンパク質に対する特異的な抗体が必要であり、複合体を形成するすべてのタンパク質に対して解析を追加実施することは困難であり、現実的ではない。一方、複合体形成の役割を明らかにするためには、特定の遺伝子のsiRNAを用いて発現を抑制することが有用である。実際、LONP1の発現抑制がALAS2Fの発現レベルを低下させる結果は、タンパク質分解酵素として知られるLONP1がシャペロンとしての機能を有する可能性が高いことを示唆している。特に、ALAS2タンパク質の発現は赤芽球分化に伴い亢進することが知られているので、赤芽球分化においてLONP1がどのような役割を果たすのか、大変に興味深い。

E. 結論

本研究ではALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を免疫沈降法と質量分析装置を用いて網羅的に検索し、タンパク質分解酵素、シャペロンタンパク質などに加えて、エネルギー代謝に関わる酵素やアミノ酸代謝に関与する酵素など、様々なタンパク質を同定することができた。これらのタンパク質により、ALAS2タンパク質がどのような制御を受けているのかについて、今後さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Kubota Y, Kaneko K, Kamata CC, and Furuyama K. CLPX regulates mitochondrial fatty

acid beta-oxidation in liver cells. *J Biol Chem*. 2023 Oct;299(10):105210. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105210. PMID: 37660922.

- 2) Kamata C, Kubota Y, Furuyama K. Erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase is stabilized by HSPA9 in mitochondrial matrix. *岩手医学雑誌* 2023;75(2):49-67.
- 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;75(2):69-79.
- 4) 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;75(1):1-9.
- 5) 藤原亨, 古山和道, 張替秀郎. 遺伝性鉄芽球性貧血. *遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023*. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p29-36.

2. 学会発表

- 1) Furuyama K. (シンポジウム) Multiple roles of mitochondrial ATP-dependent unfoldase CLPX in the regulation of intracellular energy metabolism. **第96回日本生化学会大会** (2023年10月31日-11月2日, 福岡). (口演).
- 2) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, Kamata CC, 古山和道. CLPXは肝細胞においてミトコンドリアβ酸化を制御する. **第96回日本生化学会大会** (2023年10月31日-11月2日, 福岡). (ポスター).

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の診療ガイドラインの作成

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、慢性の不应性貧血、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。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、有効な治療法の開発の基盤となる研究を行い、診療ガイドラインの作成を行う。

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、慢性の不应性貧血、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、有効な治療法の開発の基盤となる研究を行い、診療ガイドラインの作成ならびに改訂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い、ガイドラインに反映させることを目的とする。

（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。

相談案件として、原因不明の骨髄不全の60歳代の女性に骨髄不全関連遺伝子検査が実施され、CDAにみられるCDAN1の遺伝子異常が見られた。改めてこの症例の骨髄をみたところ、CDAに典型的ではないとのことであった。現在さらなる検索、情報収集をしているが、ゲノムの異常からCDAが疑われた症例は過去になく、大変興味深いものであった。

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、先の症例のように原因不明の骨髄不全や貧血例に対し、CDA関連の遺伝子を含む網羅的な遺伝子検査を行う体制を構築していくことが重要である

E. 結論

本邦でのCDAの実態解明を行い、ガイドラインの作成を行ってきたが、新規症例ならびに既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、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、あるいは先の症例のように診断不確定症例も相当数あると予想され、引き続き全数把握に尽力するとともに、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の確立、それに基づいたガイドラインの作成・改訂が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 真部淳, 長谷川大輔, 多賀崇, 小島勢二.
Congenital dyserythropoietic anemia (CDA). **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p37-43.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

Kostmann症候群における乳児期早期の同種臍帯血移植例 - 神経合併症軽減の可能性 -

研究分担者 唐川 修平（国立大学法人広島大学 助教）
小林 正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨：重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は責任遺伝子から現在、5型に分類されている。HAX1異常によるSCN type 3は、Kostmann症候群とも呼ばれ、常染色体劣性（潜性）遺伝形式をとり、変異部位によって、重症慢性好中球減少による反復感染症のみならず、重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどの神経学的合併症を併発する。重篤な神経合併症を発症した兄をもつKostmann症候群の1例に対し、新生児期に遺伝子変異を同定し、乳児期早期に同種臍帯血移植を施行した。現在5歳で移植後5年となるが、好中球減少が改善しただけでなく、重度精神運動発達遅滞の兄に比して、神経系合併症は極めて軽微である。早期臍帯血移植の神経系への影響についての機序は不明であるが、臍帯血あるいは生着した造血系細胞に含まれる間葉系幹細胞によるミトコンドリア移送が神経障害を軽減する可能性が推測された。乳児期早期の臍帯血移植がKostmann症候群の好中球減少のみならず神経合併症の改善につながる可能性が考えられた。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）の一つであるHAX1異常症（Kostmann症候群）は、好中球減少症だけでなく、遺伝子変異部位によって、中枢神経症状を合併する。神経合併症は重篤となることがあり、最重症精神運動発達遅滞や難治性てんかんを発症する。同じHAX1遺伝子変異をもつ兄妹を経験した。妹は新生児期に遺伝子解析を行い、乳児期早期に臍帯血移植を行ったが、最重症精神運動発達遅滞である兄と比較し神経学的な臨床経過がかなり異なり、臍帯血移植による有効性も推測された。今後の移植適応の参考になる可能性があり報告する。

B. 研究方法

家族歴（同胞の兄がKostmann症候群）、臨床所見（好中球絶対数の低下、骨髄でのmaturation arrestの所見、新生児期からの難治性皮膚感染症）、遺伝子解析（HAX1 R86X homozygous）からKostmann症候群と診断した症例に対して臍帯血移植を行った。移植できなかった兄と比較してその相違を神経学的症状や所見を中心に後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

症例はKostmann症候群と診断された兄妹の2例である。兄は乳児期から好中球減少症および発達遅滞などの神経症状を合併し、遺伝子解析にてHAX1遺伝子にホモ接合性の変異R86Xを認め、診断された。その後も好中球減少による難治性再発性細菌感染症と精神運動発達遅滞および難治性てんかんを合併し、特に神経学的合併症については進行性で、気管切開および人工呼吸器による呼吸補助や完全経管栄養を必要とし、寝たきり状態である。妹は出生直後に兄と同じ遺伝子変異を同定し、Kostmann症候群と診断した。生直後より臍周囲炎や肛門周囲膿瘍を発症した。根治目的で生後4か月時に同種臍帯血移植を施行した。前処置はシクロホスファミド 320 mg/m²、フルダラビン 67 mg/m²、ATG 10 mg/kg、メルファラン 60 mg/m²とした。HLAはGVHD方向に8/8合致、拒絶方向に7/8合致、血型一致、CD34陽性細胞数は4x10⁵/kgの臍帯血を選択した。好中球生着はday 14であった。急性GVHD grade II（皮膚stage 3）、血栓性微小血管症（TMA） grade Iを合併したが、それぞれ治療に反応して改善した。キメリズムは完全ドナータイプを維持した。

以後外来にてフォローを継続しており現在5歳になる。晩期拒絶もなく明らかな臓器障害もみられな

い。定頸3か月、座位6か月、寝返り6か月、ハイハイ8か月、つかまり立ち10か月、伝い歩き11か月、一人立ち1歳3か月、一人歩き1歳5か月と運動発達に大きな遅れはみられなかった。しかし、意味のある言語1歳6か月、二語文3歳と言語を中心とした精神発達には遅滞がみられた。3歳、4歳、5歳時に行ったK式発達検査では、全DQがそれぞれ、65、69、62であり、認知・適応や言語・社会領域における発達遅滞がみられた。しかし、兄が前述のとおり寝たきりであるのと比較し、妹は運動発達にはほぼ異常や遅滞がなく、会話は可能で日常生活に大きな支障なく過ごしている。

D. 考察

HAX1は、主にミトコンドリア内に存在し、細胞内のシグナル伝達に関与し細胞内タンパク質と相互作用し細胞骨格形成やアポトーシスに関連すると言われている。血球においてHAX1は、ミトコンドリア内膜の膜電子を保つ作用を有し、その欠失は骨髄前駆細胞にチトクロムCを放出し、好中球におけるアポトーシスを亢進させる。中枢神経系における障害のメカニズムについては明らかになっていないが、血球細胞と同様にミトコンドリア機能異常の関与が考えられている。

近年ミトコンドリアが細胞間を移動する現象が報告され注目されている。ミトコンドリアを機能不全にした細胞にヒト間葉系幹細胞 (MSC) を共培養したところMSCからミトコンドリアが移送され、効果的な酸化的リン酸化機能を供給することで好気性呼吸を回復したことが確認された。機能回復した細胞として、心筋細胞、内皮細胞、気管上皮細胞、角膜上皮細胞、そして神経細胞などが挙げられている。

生後早期の造血幹細胞移植は、造血細胞由来のMSCや生着細胞からの細胞間ミトコンドリア移送によって、HAX1異常を有する神経細胞の機能回復に寄与する可能性が推測される。神経細胞ミトコンドリア機能を確認することは不可能であるが、生後早期の同種造血幹細胞移植によって、Kostmann症候群の神経学的異常を軽減させる可能性が考えられ、早期の造血幹細胞移植症例の集積が必要である。

E. 結論

Kostmann症候群に対して乳児期早期に臍帯血移植を行い、神経学的合併症を軽微にできた症例を報

告した。ドナー由来MSCからのミトコンドリア移送が、Kostmann症候群における神経細胞機能障害を改善させる可能性が示唆された。今後のKostmann症候群の移植適応を考慮する上で貴重な症例と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumura R, Mochizuki S, Morishita Y, Hayakawa H, Karakawa S, Kawaguchi H, Okada S, Hyakuna N, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation in a patient with acute myeloid leukemia developed from severe congenital neutropenia using modified chemotherapy and conditioning regimen for leukemia. **Hematol Rep.** 2024 Feb 26;16(1):98-105. doi: 10.3390/hematolrep16010010. PMID: 38534880.
- 2) Goda S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. **Int J Hematol.** 2023 Nov;118(5):627-635. doi: 10.1007/s12185-023-03661-4. PMID: 37735323.
- 3) Ishimoto Y, Taniguchi K, Bayat B, Tobita R, Miyazaki T, Onodera R, Kurita E, Kobayashi M, Muroi K, Tsuno NH. Production of recombinant humanized monoclonal anti-human neutrophil antigen (HNA) antibodies with potential applicability as standard antibodies. **Transfusion.** 2023 Dec;63(12):2282-2288. doi: 10.1111/trf.17590. PMID: 37952222.
- 4) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Zietara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf s M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku A, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rasha 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.

- 5) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. **Clin Exp Immunol**. 2023 Apr 25;212(2):96-106. doi: 10.1093/cei/uxac106. PMID: 36420581.
- 6) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, Okada S. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. **PNAS Nexus**. 2023 Mar 28;2(4):pgad104. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad104. PMID: 37077884.
- 7) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S. Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: A comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research. **Immunol Rev**. 2024 Mar;322(1):81-97. doi: 10.1111/imr.13300. PMID: 38084635.
- 8) Miyamoto K, Fujita Y, Maya Y, Ikemori Y, Sano H, Takashima Y, Karakawa S, Shimizu S. Primary autoimmune neutropenia in infancy and childhood accompanied by cutaneous infection. **J Dtsch Dermatol Ges**. 2023 May;21(5):525-526. doi: 10.1111/ddg.14986. PMID: 36772918.
- 9) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, Okada S. Isolated Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to a Novel Duplication Variant of IL17RC. **J Clin Immunol**. 2023 Dec 22;44(1):18. doi: 10.1007/s10875-023-01601-9. PMID: 38129603.
- 10) 唐川修平. 【免疫機序による血球減少症とそのマネジメント】自己免疫性好中球減少症. **血液内科** 2023;86(3):363-368.
- 11) 唐川修平. 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて-】白血球（顆粒球）の異常（悪性腫瘍を除く） 好中球の異常 好中球減少症 自己免疫性好中球減少症. **日本臨床別冊血液症候群II** 2023:52-56.
- 12) 小林正夫, 唐川修平, 溝口洋子. 先天性好中球減少症. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社（東京）, 2023, p63-75.
2. 学会発表
- 1) 木戸口千晶, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 岡田賢. 好中球減少症の小児における抗好中球抗体の解析. **第55回日本小児感染症学会学術集会**（2023年11月25日-26日, 名古屋）.
- 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・医歯学総合研究科 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）

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（MDS）、急性骨髄性白血病（AML）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（AYA世代）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ている。*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。

SDSでMDS/AMLを発症するのは、AYA世代になってからが多く、治療の必要がない場合にも、定期的フォローアップ継続することが重要である。そこで、今年度のガイドライン改訂では、「特に、白血病発症はAYA世代に多くなる傾向があり、極めて予後不良なため、成人期になっても定期的なフォローアップの継続が必要である。」との記載を追加した。また、成人血液内科医が多く参加する「特発性造血障害に関する調査研究班」班会議において、成人領域を含めた全国的な疫学研究を提案した。

D. 考察

SDSの新規診断例は、年間2～3例程度で増加している。思春期・若年成人の骨髄異形成症候群の中に未診断のSDSが含まれ、予後不良であることが報告され、成人血液内科領域でも注目されている（上村

悠ほか、臨床血液2020、Shibata S, et al. Int J Hemaol 2022)。最近の研究によるとSDS患者の細胞では、ヘテロ接合性にEIF6、TP53変異を持つクローンが存在することが示されている。EIF6変異は、リボソーム異常を代償し、クローン造血を促進するが、白血化にはつながらない。TP53変異は、リボソーム異常を代償しないまま、癌抑制遺伝子としてのチェックポイント作用を抑制し、白血化につながりうる。Single cell解析で、EIF6変異とTP53変異は共存せず、AML細胞では、TP53の両アレルに異常があることが報告された(Kennedy AL, et al. Nat Commun 2021)。しかし、白血病発症を予測する鋭敏な方法は確立されていない。従って、AYA世代になっても、定期的な経過観察の継続が肝要である。

2023年4月にInternational Congress on Shwachman-Diamond Syndromeが英国ケンブリッジで開催され、世界中の臨床医、研究者が一堂に会した。その場で、白血化に関する国際共同研究が提案された。SDSは希少疾患であるため、このような取り組みが重要であり、我々も参加することとしている。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi M, Sera Y, Toga-Yamaguchi H, Kanegane H, Iguchi Y, Fujimura K. Knockdown of the Shwachman-Diamond syndrome gene, SBDS, induces galectin-1 expression and impairs cell growth. *Int J Hematol*. 2024 Apr;119(4):383-391. doi: 10.1007/s12185-024-03709-z. PMID: 38240987.
- 2) 金兼弘和. 成人における先天性免疫不全症の診察. *臨床血液* 2023;64(8):772-781.
- 3) 渡邊健一郎, 金兼弘和. Shwachman-Diamond 症候群. *遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023*. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p53-62.
- 4) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 など) . *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版(東京), 2023, 1609-1614.

- 5) 多田歩末, 金兼弘和. 細胞性免疫能検査 (リンパ球幼若化試験, NK 細胞活性, TREC) . *子どもの診断値の判断に困ったら*. 小児科編集委員会編, 金原出版(東京), 2023, 1615-1618.
- 6) 星野頭宏, 金兼弘和. X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) . *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 101-102.
- 7) 井上健斗, 金兼弘和. NFKBI 欠損症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 86-89.
- 8) 金兼弘和, 今井耕輔. 分類不能型免疫不全症. *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023, 68-72.
- 9) 谷田けい, 金兼弘和. X 連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) . *原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第 2 版*. 日本免疫不全・自己炎症学会編, 診断と治療社(東京), 2023,64-67.
- 10) 金兼弘和. 150 章 抗体産生の主要な欠陥. *ネルソン小児科学 原書第 21 版 (日本語版)* . エルゼビアジャパン株式会社(東京), 2023.
- 11) 金兼弘和,谷田けい. **第 28 章 生体防御と免疫不全症**. 小児科学 第 11 版. 加藤元博編, 文光堂(東京), 2023, 531-566.
- 12) 金兼弘和, 森尾友宏. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 分類不能型免疫不全症. *日本臨床別冊血液症候群II* 2023:237-240.
- 13) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 乳児一過性低ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群 II* 2023:229-232.
- 14) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 X 連鎖無ガンマグロブリン血症. *日本臨床別冊血液症候群 II* 2023:233-236.
- 15) 友政弾, 金兼弘和. 【血液症候群 (第 3 版) -その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 MHC クラス I/II欠損症. 日本

臨床 別冊血液症候群II 2023:289-292.

- 16) 渡邊健一郎, 金兼弘和. 【血液症候群(第3版)
- その他の血液疾患を含めて - 】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 Shwachman-Diamond 症候群. 日本臨床 別冊血液症候群I 2023:22-26.

2. 学会発表
 - 1) Watanabe K, Boonyawat B, Wang H, Adams S, Li H, Tabori U, Dror Y. The aplastic anemia and leukemia-related protein SBDS interacts with the dna repair protein Ku80. **10th International Congress on Shwachman-Diamond Syndrome** (2023年4月18日-21日, 英国・ケンブリッジ) .
 - 2) 渡邊健一郎. Shwachman-Diamond症候群の調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」班会議 令和5年度第1回(2023年7月28日). 第2回(2024年1月19日) .

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：先天性角化不全症（*Dyskeratosis congenita* (DC)）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、DCは重症型と考えられる *Hoyeraal Hreidarsson syndrome* (HHS) から軽症型の不全型 DC までその病態や臨床像が多彩である。不全型 DC の場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。

近年、テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化をさせる *PARN* の変異が報告された。そこで本邦における原因遺伝子が明らかになっていない DC を含む骨髄不全症に対して DC の新規原因遺伝子変異である *PARN* 変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていない DC5 症例、不全型 DC 13 症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 91 症例、家族歴がある骨髄形成症候群 8 例症例に対して *PARN* 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* (DC)) は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症 (*Bone marrow failure: BMF*) で 10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し BMF を発症する。遺伝型式は X 連鎖劣性遺伝が約 35%、常染色体優性遺伝が約 15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約 40%近くが型式不明である。

DC 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 *CTCI*、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。DC 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。

DC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DC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以外の明らかかな異常を認めない不全型DC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DCは重症型と考えられるHHSから軽症型の不全型DCまでその病態や臨床像が多彩である。

DC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、DC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。最近ではテロメア関連遺伝子群mRNAの安定化をさせる *PARN* 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 *PARN* 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例症例に対して*PARN*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DC症例、骨髄不全症の検体を用いた。

C. 研究結果

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例症例に対して*PARN*変異を検索したが、変異は認められなかった。

D. 考察

DCの新規原因遺伝子変異である*PARN*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。

E. 結論

DCの新規原因遺伝子変異である*PARN*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。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 山口博樹. 【血液症候群 (第3版) - その他の血液疾患を含めて - 】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 先天性角化不全症. 日本臨床 別冊血液症候群 I 2023:16-21.
 - 2) 山口博樹, 小島勢二, 高橋義行, 村松秀城. 先天性角化不全症. 遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p44-52.

2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|---|----------------|-----------------------------|--------|-----|------|-----------|
| ◎伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城./ 矢部普正, 高田穰, 村松秀城./ 藤原亨, 古山和道, 張替秀郎./ 真部淳, 長谷川大輔, 多賀崇, 小島勢二./ 山口博樹, 小島勢二, 高橋義行, 村松秀城./ 渡邊健一郎, 金兼弘和./ 小林正夫, 唐川修平, 溝口洋子./ 檜澤大樹, 菅野仁, 大賀正一. | Diamond-Blackfan貧血/Fanconi貧血/遺伝性鉄芽球性貧血/Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)/先天性角化不全症/Shwachman-Diamond症候群/先天性好中球減少症/先天性溶血性貧血 | 日本小児血液・がん学会編 | 遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023 | 診断と治療社 | 東京 | 2023 | 4-88 |
| ○照井君典, 菅野仁. | 先天性溶血性貧血 | 日本血液学会編 | 血液専門医テキスト 改訂第4版 | 南江堂 | 東京 | 2023 | 178-182 |
| ○照井君典, 伊藤悦朗. | 遺伝性骨髄不全症候群 | 日本血液学会編 | 血液専門医テキスト 改訂第4版 | 南江堂 | 東京 | 2023 | 206-209 |
| 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 | 404-408 |
| 多田歩末, 金兼弘和. | 細胞表面マーカー (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56など) | 小児科編集委員会 | 子どもの診断値の判断に困ったら | 金原出版 | 東京 | 2023 | 1609-1614 |
| 多田歩末, 金兼弘和. | 細胞性免疫能検査 (リンパ球幼若化試験, NK細胞活性, TREC) | 小児科編集委員会 | 子どもの診断値の判断に困ったら | 金原出版 | 東京 | 2023 | 1615-1618 |
| 星野顕宏, 金兼弘和. | X連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) | 日本免疫不全・自己炎症学会編 | 原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版 | 治療と診断社 | 東京 | 2023 | 101-102 |
| 井上健斗, 金兼弘和. | NFKBI欠損症 | 日本免疫不全・自己炎症学会編 | 原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版 | 治療と診断社 | 東京 | 2023 | 86-89 |

| | | | | | | | |
|-------------|----------------------|----------------|---------------------------|---------------|----|------|--------|
| 金兼弘和, 今井耕輔. | 分類不能型免疫不全症 | 日本免疫不全・自己炎症学会編 | 原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版 | 治療と診断社 | 東京 | 2023 | 68-72 |
| 谷田けい, 金兼弘和. | X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) | 日本免疫不全・自己炎症学会編 | 原発性免疫不全症候群 診療の手引き改定第2版 | 治療と診断社 | 東京 | 2023 | 64-67 |
| 金兼弘和. | 150章 抗体産生の主要な欠陥 | | ネルソン小児科学 原書第21版 (日本語版) | エルゼビアジャパン株式会社 | 東京 | 2023 | |
| 金兼弘和, 谷田けい. | 第28章「生体防御と免疫不全症」 | 加藤元博編 | 小児科学 第11版 | 文光堂 | 東京 | 2023 | 531-66 |

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 T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. | Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. | Blood. | | | 2024 (Online ahead of print) |
| Sano H, Fukushima K, Yano M, Osone S, Kato Y, Hasegawa D, Miyamura T, Iwamoto S, Takahashi H, Terui K, Tawa A, Tomizawa D. | Analysis of overweight/obese pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. | Int J Hematol. | | | 2024 (Online ahead of print) |
| Tanaka T, Kudo K, Kanezaki R, Yuzawa K, Toki T, Okuse R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Terui K, Ito E. | Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome. | Exp Hematol. | 132 | 104179 | 2024 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------|--------|-----------|------|
| Yamashita M, Tomoda T, Mizuo A, Isoda T, Egawa M, Yoshida M, Toki T, Kudo K, Terui K, Ito E, Morio T, Takagi M. | Transient erythroblastopenia due to a GATA1 variant in an infant female. | Pediatr Blood Cancer. | 71(3) | e30834 | 2024 |
| Hirai T, Asano K, Ito I, Miyazaki Y, Sugiura H, Agirbasli M, Kobayashi S, Kobayashi M, Shimada D, Natsume I, Kawasaki T, Ohba T, Tajiri S, Sakamaki F, Mineshita M, Takihara T, Sekiya K, Tomii K, Tomioka H, Kita H, Nishizaka Y, Fukui M, Miyata T, Harigae H. | A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19. | Sci Rep. | 14(1) | 165 | 2024 |
| Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Imukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. | Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. | Haematologica. | 109(4) | 1247-1252 | 2024 |
| Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Fujino K, Ohga S. | Adenovirus-associated Paroxysmal Cold Hemoglobinuria as Chilly Month Hemolytic Crisis. | Pediatr Infect Dis J. | 43(4) | e147-e148 | 2024 |
| Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. | Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. | Pediatr Blood Cancer. | 71(3) | e30809 | 2024 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------|--------|---------|------|
| Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. | Pretransplant ribavirin and interferon- α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. | J Infect Chemother. | 30(4) | 362-365 | 2024 |
| Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. | High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. | Leukemia. | 38(1) | 202-206 | 2024 |
| Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, Narita K, Kudo K, Mitani Y, Oshima K, Mori M, Arakawa Y, Ichimura K, Terui K, Tanami Y, Kawashima H, Nakazawa A, Niitsu T, Takahashi Y, Koh K. | Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. | Int J Hematol. | 119(1) | 99-103 | 2024 |
| Tokutake H, Hashimoto S, Fujita M, Tsugawa K, Terui K, Kudo A, Tanaka H. | Be aware of severe juvenile chronic iridocyclitis without evidence of arthritis: Juvenile chronic iridocyclitis revisited. | Int J Rheum Dis. | 27(1) | e14913 | 2024 |
| Matsumura R, Mochizuki S, Morishita Y, Hayakawa H, Karakawa S, Kawaguchi H, Okada S, Hyakuna N, Kobayashi M. | Successful bone marrow transplantation in a patient with acute myeloid leukemia developed from severe congenital neutropenia using modified chemotherapy and conditioning regimen for leukemia. | Hematol Rep. | 16(1) | 98-105 | 2024 |
| Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S. | Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: A comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research. | Immunol Rev. | 322(1) | 81-97 | 2024 |
| Yamaguchi M, Sera Y, Toga-Yamaguchi H, Kanegane H, Iguchi Y, Fujimura K. | Knockdown of the Shwachman-Diamond syndrome gene, SBDS, induces galectin-1 expression and impairs cell growth. | Int J Hematol. | 119(4) | 383-391 | 2024 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------------|--------|---------|------|
| Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y. | TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. | Genes Chromosomes Cancer. | 62(7) | 412-422 | 2023 |
| Yano M, Ishida H, Hara J, Kawaguchi H, Ito E, Moriya-Saito A, Hashii Y, Deguchi T, Miyamura T, Sato A, Hori H, Horibe K, Imamura T. | Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia not in remission enrolled in JACLS ALL-02. | Int J Hematol. | 118(3) | 364-373 | 2023 |
| ○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 |
| Uchibori Y, Onodera K, Onishi Y, Komatsu H, Takenaka K, Narumi Y, Watanabe T, Nakamura H, Sakurai K, Hashimoto K, Inokura K, Ichikawa S, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. | Umbilical Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndromes with Donor-Specific Anti-HLA Antibodies against HLA-DP. | Tohoku J Exp Med. | 261(2) | 123-127 | 2023 |
| Ichimura H, Ichikawa S, Ono K, Inokura K, Hoshi Y, Shirai T, Fukuhara N, Yokoyama H, Fujii H, Harigae H. | Severe Bone Marrow Aplasia Following Macrophage Activation Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. | Tohoku J Exp Med. | 260(4) | 301-304 | 2023 |
| Onishi Y, Furukawa E, Kamata M, Fukatsu M, Kameoka Y, Hatta S, Hamada H, Oyake T, Kai T, Sukegawa M, Nakajima S, Yanagiya R, Yamaguchi K, Takahashi T, Harazaki Y, Izumi T, Murai K, Ito S, Ikezoe T, Ishizawa K, Takahashi N, Harigae H. | Outcomes of adult patients with early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) and non-ETP T-ALL. | Int J Hematol. | 117(5) | 738-747 | 2023 |

| | | | | | |
|--|---|--------------------------|--------|-----------|------|
| Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. | The hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through the transferrin-transferrin receptor 1 axis. | Blood. | 142(4) | 352-364 | 2023 |
| Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H, Yabe H, Goto H, Kawahara Y, Yamashita YI, Sanada M, Deguchi T, Takahashi Y, Saito A, Noma H, Horibe K, Taga T, Adachi S; Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. | Safety and efficacy of post-haematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). | BMJ Open. | 13(4) | e070051 | 2023 |
| Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. | Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. | Bone Marrow Transplant. | 58(5) | 600-602 | 2023 |
| Mizuki K, Honda Y, Asai H, Higuchi N, Morita H, Yabe H, Kusuhara K.J. | Successful Retransplantation With Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand-mismatched Cord Blood in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia That Relapsed After Transplantation. | J Pediatr Hematol Oncol. | 45(4) | e547-e550 | 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 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------|---------|-----------|------|
| ○Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, Hirabayashi S, Magara T, Ashiarai M, Miyamoto S, Ono R, Takahashi S, Hosoya Y, Niizato D, Yoshihara H, Nishimura A, Mitsui N, Kamiya T, Takasawa K, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T, Manabe A, Isoda T, Hasegawa D, Takagi M. | Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome. | Pediatr Blood Cancer. | 70(11) | e30655 | 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, 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. | 37(1) | 212-216 | 2023 |
| Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Kobayashi R, Tanaka Y, Manabe A. | The heterozygous NUDT15 variants is not associated with the severity of 6-mercaptopurine-related side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. | Eur J Cancer Pediatr Oncol. | 1 | 100006 | 2023 |
| 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. | 10(6) | e419-e432 | 2023 |
| Yamashita D, Muramatsu H, Narita A, Wakamatsu M, Tsumura Y, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imaya M, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Fujita N, Koh K, Umeda K, Morihana E, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Hama A, Takahashi Y. | Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: Cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow. | Haematologica. | 108(12) | 3438-3443 | 2023 |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------|--------|-----------|------|
| Nishimura A, Yokoyama K, Naruto T, Yamagishi C, Imamura T, Nakazono H, Kimura S, Ito M, Sagisaka M, Tanaka Y, Plao J, Namikawa Y, Yanagimachi M, Isoda T, Kanai A, Matsui H, Isobe T, Sato-Otsubo A, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Hasegawa D-S, Fujisaki H, Hasegawa D-I, Koike K, Koike T, Rai S, Umeda K, Sano H, Sekinaka Y, Ogawa A, Kinoshita A, Shiba N, Miki M, Kimura F, Nakayama H, Nakazawa Y, Taga T, Taki T, Adachi S, Manabe A, Koh K, Ishida Y, Takita J, Ishikawa F, Goto H, Morio T, Mizutani S, Tojo A, Takagi M. | Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type. | Sci Adv. | 9(50) | eadj4407 | 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 |
| ○Imashuku E, 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 |
| Tamura T, Yamamoto KS, 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 KS, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. | Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. | Am J Med Genet A. | 191(1) | 112-119 | 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 |
| ○Nagahama J, Nishikawa T, Nakamura T, Nakagawa S, Kodama Y, Terazono H, Wakamatsu M, Muramatsu H, Yamashiro Y, Kanno H, Okamoto Y. | Severe β -thalassemia (Hb Zunyi) mimicking congenital dyserythropoietic anemia. | Pediatr Blood Cancer. | 70(12) | e30706 | 2023 |
| ○Ekuni S, Hirayama K, Nagasaka M, Osumi K, Kondo H, Nakahara E, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Katayama Y. | Severe hemolytic anemia and metabolic acidosis at birth with glutathione synthetase deficiency and progressive neurological symptoms on follow-up. | Am J Case Rep. | 24 | e938396 | 2023 |
| Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. | Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. | J Hum Genet. | 68(11) | 751-757 | 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 |
| 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. | 62(1) | 107-111 | 2023 |
| 槍澤大樹, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. | 先天性溶血性貧血における転写因子GATA1の標的化機構の解明 | 東京女子医科大学総合医科学研究所紀要 | 42 | 112-113 | 2023 |
| ○長内聡子, 菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 一次性赤血球増加症 ジホスホグリセリン酸ムターゼ異常症 | 日本臨床別冊血液症候群 I | | 546-548 | 2023 |
| ○菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 KLF1異常症 | 日本臨床別冊血液症候群 I | | 346-347 | 2023 |

| | | | | | |
|--|---|--------------------|--------|-----------|------|
| ○菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】 赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球特異的転写因子異常による溶血性貧血 GATA1異常症 | 日本臨床 別冊血液症候群 I | | 344-345 | 2023 |
| ○小倉浩美, 菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】 赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 スクレオチド代謝系 アデニル酸キナーゼ異常症 | 日本臨床 別冊血液症候群 I | | 306-309 | 2023 |
| ○菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】 赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 アルドラーゼ異常症 | 日本臨床 別冊血液症候群 I | | 283-284 | 2023 |
| ○小倉浩美, 菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】 赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 ヘキソキナーゼ異常症 | 日本臨床 別冊血液症候群 I | | 279-282 | 2023 |
| ○菅野仁. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】 赤血球の異常 貧血 溶血性貧血 先天性溶血性貧血 赤血球酵素異常による溶血性貧血 Embden-Meyerhof回路 三炭糖リン酸イソメラーゼ異常症 | 日本臨床 別冊血液症候群 I | | 277-278 | 2023 |
| Alvi E, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, Qi Fei, Okamoto Y, Takata M, Mu A. | Mouse Slfn8 and Slfn9 genes complement human cells lacking SLFN11 during the replication stress response. | Commun Biol. | 6(1) | 1038 | 2023 |
| ○Mu A, Cao Z, Huang D, Hosokawa H, Maegawa S, Takata M. | Effects of the major formaldehyde catalyzer ADH5 on phenotypes of fanconi anemia zebrafish model. | Mol Biol Rep. | 50(10) | 8385-8395 | 2023 |
| ○Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. | Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency Syndrome: Metabolism and DNA repair protect the genome and hematopoiesis from endogenous DNA damage. | DNA Repair (Amst). | 130 | 103546 | 2023 |
| ○Takata M. | A new Fanconi anemia-like disorder, aldehyde degradation deficiency syndrome: two defense mechanisms working together for the genome and hematopoiesis. | Rinsho Ketsueki. | 64(7) | 639-645 | 2023 |

| | | | | | |
|--|--|---------------------------|---------|-----------|------|
| ○Takata M, Harada H. | Meeting report: AT workshop 2023-A platform for discussing cutting-edge science in DNA damage signaling, repair, and human disorders. | Genes Cells. | 28(9) | 642-645 | 2023 |
| Qi F, Alvi E, Ogawa M, Kobayashi J, Mu A, Takata M. | The ribonuclease domain function is dispensable for SLFN11 to mediate cell fate decision during replication stress response. | Genes Cells. | 28(9) | 663-673 | 2023 |
| ○Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. | Williamsia muralis bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. | Access Microbiol. | 5(12) | 000679.v3 | 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 |
| Ueno K, Katayama K, Mizukami A, Nomura Y, Watanabe R, Sasaki T, Kinoshita S, Fujiwara N, Kakuta K, Morita T, Kamio T, Kudo K, Asano K, Terui K, Kurose A, Saito A. | Spontaneous remission of skull Langerhans cell histiocytosis that had developed by repeated head injury: illustrative case. | J Neurosurg Case Lessons. | 6(8) | CASE2327 | 2023 |
| Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Joh K, Tanaka H. | Expression of interferon-stimulated gene 20 (ISG20), an antiviral effector protein, in glomerular endothelial cells: possible involvement of ISG20 in lupus nephritis. | Ren Fail. | 45(1) | 2224890 | 2023 |
| Soma K, Kitagawa Y, Toki T, Miura F, Shimada J, Sato T, Kudo K, Otani K, Takahashi T, Terui K. | Early-onset Marfan syndrome with a novel missense mutation: A case report. | J Cardiol Cases. | 27(6) | 283-286 | 2023 |
| ○照井君典. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて -】赤血球の異常 貧血 赤芽球癆 先天性赤芽球癆（Diamond-Blackfan貧血） | 日本臨床別冊血液症候群 I | | 57-60 | 2023 |
| Suzuki K, Kubota Y, Kaneko K, Kamata CC, and Furuyama K. | CLPX regulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver cells. | J Biol Chem. | 299(10) | 105210 | 2023 |
| ○Kamata C, Kubota Y, Furuyama K. | Erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase is stabilized by HSPA9 in mitochondrial matrix. | 岩手医学雑誌 | 75(2) | 49-67 | 2023 |
| ◎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 | 75(2) | 69-79 | 2023 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------|--------|-----------|------|
| ©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 | 75(1) | 1-9 | 2023 |
| Goda S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. | Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. | Int J Hematol. | 118(5) | 627-635 | 2023 |
| Ishimoto Y, Taniguchi K, Bayat B, Tobita R, Miyazaki T, Onodera R, Kurita E, Kobayashi M, Muroi K, Tsuno NH. | Production of recombinant humanized monoclonal anti-human neutrophil antigen (HNA) antibodies with potential applicability as standard antibodies. | Transfusion. | 63(12) | 2282-2288 | 2023 |
| ○Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Zietara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku A, 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 |
| Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. | Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. | Clin Exp Immunol. | 212(2) | 96-106 | 2023 |
| Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, Okada S. | A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. | PNAS Nexus. | 2(4) | pgad104 | 2023 |
| Miyamoto K, Fujita Y, Maya Y, Ikemori Y, Sano H, Takashima Y, Karakawa S, Shimizu S. | Primary autoimmune neutropenia in infancy and childhood accompanied by cutaneous infection. | J Dtsch Dermatol Ges. | 21(5) | 52-526 | 2023 |

| | | | | | |
|---|--|------------------|-------|---------|------|
| Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, Okada S. | Isolated Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to a Novel Duplication Variant of IL17RC. | J Clin Immunol. | 44(1) | 18 | 2023 |
| 唐川修平. | 【免疫機序による血球減少症とそのマネジメント】自己免疫性好中球減少症 | 血液内科 | 86(3) | 363-368 | 2023 |
| 唐川修平. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】白血球（顆粒球）の異常（悪性腫瘍を除く） 好中球の異常 好中球減少症 自己免疫性好中球減少症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅱ | | 52-56 | 2023 |
| 金兼弘和. | 成人における先天性免疫不全症の診察 | 臨床血液 | 64(8) | 772-781 | 2023 |
| 金兼弘和, 森尾友宏. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 分類不能型免疫不全症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅱ | | 237-240 | 2023 |
| 友政弾, 金兼弘和. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 乳児一過性低ガンマグロブリン血症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅱ | | 229-232 | 2023 |
| 友政弾, 金兼弘和. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 X連鎖無ガンマグロブリン血症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅱ | | 233-236 | 2023 |
| 友政弾, 金兼弘和. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 MHCクラスI/II欠損症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅱ | | 289-292 | 2023 |
| ○渡邊健一郎, 金兼弘和. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 Shwachman-Diamond症候群 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅰ | | 22-26 | 2023 |
| ○山口博樹. | 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】造血幹細胞異常 再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群 先天性角化不全症 | 日本臨床 別冊血液症候群Ⅰ | | 16-21 | 2023 |

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5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 富永 悌二

次の職員の令和5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"/> | 東北大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 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 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 学校法人東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松前 義昭

次の職員の令和5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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人北海道大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 寶金 清博

次の職員の令和5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) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木村 宏

次の職員の令和5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 学校法人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 5 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) 医学部・特任教授
(氏名・フリガナ) 菅野 仁 ・ カンノ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

現在、本学倫理委員会に審査依頼予定

(※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5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) 大学院薬学研究院・助教
(氏名・フリガナ) 勝木 陽子・カツキ ヨウコ

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"/> | 九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会 | <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5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) 大学院薬学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 藤田 雅俊・フジタ マサトシ

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 checked="" type="checkbox"/> | 九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会 | <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 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職 名 生命科学研究科長

氏 名 井垣 達吏

次の職員の令和5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) 生命科学研究科 特任教授
(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 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5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 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 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5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 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5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 | <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5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) 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5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"/> | 東京医科歯科大学 広島大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の令和5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) 病院 ・ 助教
(氏名・フリガナ) 唐川 修平 ・ カラカワ シュウヘイ

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"/> | 東京医科歯科大学 広島大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 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5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) 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。

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5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。

令和6年3月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人日本医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 弦間 昭彦

次の職員の令和5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 ・ ヤマガチ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の令和5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) 医学部・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 type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 福田 眞作

次の職員の令和5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。