

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

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

研究代表者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科地域医療学 特任教授）

研究要旨：主要な先天性骨髄不全症には、ダイヤモンド・ブラックファン貧血（DBA）、ファンコニ貧血（FA）、遺伝性鉄芽球性貧血（SA）、先天性赤血球形成異常症（CDA）、シュワツハマン・ダイヤモンド症候群（SDS）、先天性角化不全症（DC）、先天性好中球減少症（CN）の7疾患があるが、CDAと鑑別が問題となる先天性溶血性貧血（CHA）も本研究班の対象に加えた。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点は疫学調査、臨床データおよび検体の収集、既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当した。DBAは、16例が新規登録され、5例（31%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに231例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、132例（57.1%）に原因となるRP遺伝子およびGATA1遺伝子変異を見出した。2000年～2018年に我々が遺伝子診断を行ったDBA患者（165名）の追跡調査を行った。その結果、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。SAの新たな原因遺伝子を同定することを目的として、原因遺伝子として最も報告数が多いALAS2に注目し、ALAS2タンパク質と結合してその機能を調節するタンパク質の同定を試みた。その結果、いくつかのタンパク質がALAS2タンパク質と結合することが明らかとなった。成人を含む日本人FA患者163例に対する造血細胞移植成績を解析した。5年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ89%、71%、44%であった。MDS/白血病群における予後不良因子は、移植時18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDであった。15例に頭頸部、食道を中心とする二次がんの合併を認めた。FA類似の臨床症状を示し、その病態からFAの亜型とも考えられる新規の造血不全症ADH5/ALDH2欠損症（Aldehyde Degradation Deficiency症候群と命名）を発見し論文報告した。SDSは、新たに2例がSBDS遺伝子変異解析により確定診断された。SRP54は当初SDSの原因遺伝子として報告されたが、重症先天性好中球減少症（SCN）の原因遺伝子でもある。最近SRP54変異を有するSCNが我が国でも5例以上同定され、SCNの原因遺伝子としてELANEに次いで2番目に多いと予想される。さまざまな先天性造血不全症を疑った患者（n=999例）に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果として、DC 19例（TINF2 10例、TERT 4例、DKC1 5例）を遺伝子診断し得た。本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDCを含む骨髄不全症に対して、DCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていないDC5症例、不全型DC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血26症例、家族歴がある骨髄形成症候群7例症例に対してNPM1変異を検索したが、変異は認められなかった。本研究班で得られたデータをもとに、診療ガイドラインおよび重症度分類の小改訂を行った。さらに、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、患者のWeb登録が可能となった。

【研究分担者氏名】

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

高橋義行：名古屋大学大学院医学系研究科教授  
菅野 仁：東京女子医科大学医学部教授  
高田 穰：京都大学大学院生命科学研究科教授  
大賀正一：九州大学大学院医学研究院教授

照井君典：弘前大学大学院医学研究科教授  
古山和道：岩手医科大学医学部教授  
多賀 崇：滋賀医科大学医学部准教授  
小林正夫：国立大学法人広島大学名誉教授  
渡邊健一郎：静岡県立こども病院科長  
金兼弘和：東京医科歯科大学寄附講座教授  
山口博樹：日本医科大学医学部准教授

#### 【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師  
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教  
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教  
小林明恵：弘前大学医学部附属病院医員  
山本俊至：東京女子医科大学医学部教授  
槍澤大樹：東京女子医科大学医学部講師  
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師  
山本圭子：東京女子医科大学医学部助教  
石村匡崇：九州大学大学院医学研究院助教講師  
江口克秀：九州大学大学院医学研究院助教  
園田素史：九州大学大学院医学研究院医員

### A. 研究目的

主要な先天性骨髄不全症には、ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (DBA)、ファンconi貧血 (FA)、遺伝性鉄芽球性貧血 (SA)、先天性赤血球形成異常症 (CDA)、シュワッハマン・ダイヤモンド症候群 (SDS)、先天性角化不全症 (DC)、先天性好中球減少症 (CN) の7疾患がある。平成26年度から発症数が少なく共通点の多いこれらの疾患の医療水準向上を効果的に進めるために、一つの研究班に統合し、厚労省難治性疾患政策研究班「先天性造血不全班」(伊藤班)として研究を推進してきた。平成30年度からは、CDAと鑑別が問題となる先天性溶血性貧血 (CHA)も本研究班の対象に加えた。本研究では、先行班研究を発展させ、「先天性骨髄不全症のレジストリ」を確立し、より優れた「診断基準・重症度分類・診断ガイドライン」の作成を目指す。DBAなどではまだ半数で原因遺伝子が不明である。このため、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、オミックス解析拠点(宮野班)、日本小児血液・がん学会の疾患登録事業や原発性免疫不全班とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行う。遺伝

子診断を含めた中央診断を行い、正確な診断に基づいた疫学調査を行う。令和元年度は、難病プラットフォーム (AMED 松田班)を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行った。令和2~3年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。

### B. 研究方法

本研究申請では、発症数が少なく共通点の多い先天性骨髄不全症の医療水準の向上をより効果的に進めるために、一つの研究班に統合して研究を推進する。本研究班は、8つの疾患別研究拠点から構成され、各研究拠点 (DBA (伊藤)、SA (張替)、FA (矢部・高田)、CDA (高橋・真部)、DC (高橋、山口)、SDS (渡邊)、SCN (小林)、CHA (菅野))は、疫学調査、臨床データおよび検体の収集、遺伝子診断のための既知の原因遺伝子解析とバイオマーカーなどの特殊検査を担当する。令和元年度は、難病プラットフォーム (AMED 松田班)を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全症のレジストリ」の構築を進め、診療ガイドラインの小改訂を行った。なお、各疾患拠点間でのガイドラインの書式、トランジションなどの情報の共有が図られるように研究を推進した。令和2~3年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性造血不全の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、重症度分類と診療ガイドラインの改訂を行う。得られた最新の成果は、難病情報センターのホームページや書籍などを通じて国民に広く公表する。以下に具体的な研究計画及び方法を述べる。

令和2年度

#### 1) レジストリ構築

AMED松田班のWeb登録システム(難病プラットフォーム)を用いて「先天性骨髄不全症レジストリ」構築を進める。症例数の最も多いDBAから、臨床情報や遺伝子解析の結果も含めたデータの登

録を開始する（伊藤、高橋）。

## 2) 疫学調査

先天性骨髄不全の8疾患について成人例も含めた疫学調査を行い、詳細な疫学情報を収集する（大賀、張替、矢部、多賀、真部、高橋、渡邊、小林、菅野）。なお、疫学調査は疫学専門家（研究協力者）から助言をいただきながら推進する（弘前大学COI拠点長中路重之）。

## 3) 中央診断

先天性骨髄不全症の疑い例が発生すると日本小児血液・がん学会の登録システムを用いて疾患登録が行われる。先天性骨髄不全症が強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な診断（3）、4）を行う（DBA（伊藤）、SA（張替）、FA（矢部・高田）、CDA（高橋・真部）、DC（高橋、山口）、SDS（渡邊）、SCN（小林）、CHA（菅野））。

## 4) バイオマーカーによるスクリーニング

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

## 5) 遺伝子診断

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

6) 収集された情報をもとに、日本小児血液・がん学会の再生不良性貧血・MDS委員会と連携を取りながら、より多くのエビデンスに基づいた重症度分類の改正を行う。なお、策定される治療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコールを含む実用的なものを策定する（伊藤、張替、大賀、真部、矢部、渡邊、小林、高橋）。

（倫理面への配慮）

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

して事前に十分な説明を行い、文書による同意を得る。患者および家族に対して不利益が生じる場合には、いつでも同意の撤回は可能である。なお、既知の責任遺伝子に関しては、すべての当該遺伝子解析施設の倫理委員会で承認されている。日本小児血液・がん学会として行う疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として、既に学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

## C. 研究結果

### 1) 疫学調査

本年度は、2000年～2018年までに遺伝子診断を行った186名のDBA患者の主治医にアンケート調査を行い、165名（88.7%）について回答が得られた。その結果、7例で悪性腫瘍（骨髄異形成症候群（3）、乳癌（2）、大腸癌（1）、原発不明癌（1））の発症を認め、平均発症年齢は28歳であった。

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

難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性造血不全のレジストリ」の構築を進めるため、京都大学医学部の「医の倫理委員会」に中央倫理審査を依頼し、承認が得られた。既に約50施設の研究実施許可も得られ、患者のWeb登録が可能となった。本レジストリは将来的に全ての先天性骨髄不全症候群の登録を目指す。レジストリ構築を円滑に進めるため、まず疾患数の最も多いDBA症例から登録を開始する。新規の症例に加え、すでに診断された患者の登録を進めるため、これまでに弘前大学でDBAの遺伝子診断を行った患者の診療を行っている50施設以上が参加する。

## 2) 遺伝子診断

### a. DBA

新規症例16名の遺伝子診断を行い、5例で既知の原因遺伝子 (*RPS19* 3例、*RPS26* 1例、*GATA1* 1例) を同定した。これまでに231例のDBAの臨床情報と検体の収集および遺伝子解析を行い、原因遺伝子変異を見出した症例数は、132例 (57.1%) となった。

### b. FA

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

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

### c. SA

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

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

### d. CDA

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

### e. DC

さまざまな先天性造血不全症を疑った患者 (n=999例) に対して遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果として、DC 19例 (*TINF2* 10例、*TERT* 4例、*DKC1* 5例) を遺伝子診断し得た。

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

### f. SDS

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

### g. CN

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

#### h. CHA

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

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

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

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

#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例はこれまでに計29例登録され、うち69%（20例）と大多数はX染色体上に存在する*ALAS2*の異常を認めた。本遺伝子変異に伴うXLSAは男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めたXLSAの20例中2例は女性におけるヘテロ変異例であった。その他に同定された変異は、*SLC25A38*遺伝子とミトコンドリアDNA欠損、*HSPA9*変異である。特に、最近本邦で認めた*HSPA9*変異例は全世界的にも頻度が少なく、今後の調査研究継続の重要性が示唆される。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

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

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行ってきたが、新規症例は極めて少なく、既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。

また、以前の遺伝子解析で判明したように、従来の診断基準では診断困難な症例もあり、CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要で類縁疾患と合わせ諸外国とは違う本邦独自の病態把握を検討する必要がある。また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握

する必要がある。

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDANI*、*CI50RF41* (I型)、*SEC23B* (II型)、*KIF23* (III型)、*KLF1* (IV型)、*GATA1* (Ⅱ型) の変異が報告されているが、それぞれの症例数が極めて少ないため、国内における状況は明らかでない。なお、最近、*SEC23B*が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。この遺伝子変異の国内での報告例はないが、今後検討する必要がある。今回、新たな遺伝子としてアメリカから*VPS4A*の変異が報告されたが、この3人は発達遅滞を伴っており、新たな症候群である可能性もある。国内での検討も必要となる。

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

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

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

SDSの新規診断例は、年間2~3例程度で増加している。思春期・若年成人の骨髄異形成症候群の中に未診断のSDSが含まれ、予後不良であることが報告され、成人血液内科領域でも注目されている。SDSの移植適応は、重症骨髄不全、進行期MDS/AMLとなっているが、移植時期を決めるのは必ずしも容易ではない。診断例のフォローアップが重要である。

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

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

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

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

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

## E. 結論

正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行い、先天性骨髄不全のより精度の高い疾患データベースの構築を推進した。遺伝性骨髄不全の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断、遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。本年度の疫学調査により、DBAに合併する悪性腫瘍に関する貴重なデータが集積された。

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

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

DKCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異は、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。DKCを含め、先天性造血不全症の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断による塗抹標本の評価、および遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医がSDSを認知されるようになり、成人例を含め診断例が増加している。診断例をフォローアップし、白血病発症予測因子が解明されることで、診療ガイドラインの一層の充実を検討する必要がある。

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

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

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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



Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. **Leukemia** 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w. [Online ahead of print]

- 8) Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E. A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119. [Online ahead of print]
- 9) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012.
- 10) Kimura K, Shimazu K, Toki T, Misawa M, Fukuda K, Yoshida T, Taguchi D, Fukuda S, Iijima K, Takahashi N, Ito E, Nanjyo H, Shibata H. Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. **Clin J Gastroenterol**. 2020;13(6):1173-1177. doi: 10.1007/s12328-020-01176-7.
- 11) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase activity. **Int J Lab Hematol**. 2020;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.
- 12) Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Endo M, Ozono S, Nomura K, Ito E. Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67(4):e28188. doi: 10.1002/pbc.28188.
- 13) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2020;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 14) Terui K, Toki T, Taga T, Iwamoto S, Miyamura T, Hasegawa D, Moritake H, Hama A, Nakashima K, Kanezaki R, Kudo K, Saito AM, Horibe K, Adachi S, Tomizawa D, Ito E. Highly sensitive detection of GATA1 mutations in patients with myeloid leukemia associated with Down syndrome by combining Sanger and targeted next generation sequencing. **Genes Chromosomes Cancer**. 2020;59(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22816.
- 15) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Matsuo S, Kazuki Y, Yakura Y, Hiroma T, Toki T, Sakuma T, Yamamoto T, Ito E, Oshimura M, Nakahata T, Saito MK. Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis is attributed to a specific erythro-megakaryocytic subpopulation with *GATA1* mutation. **Haematologica** 2021; 106(2):635-640. doi: 10.3324/haematol.2019.242693.
- 16) Hirono K, Imaizumi T, Aizawa T, Watanabe S, Tsugawa K, Shiratori T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ito E, Tanaka H. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells. **Mod Rheumatol**.

- 2020;30(6):1074-1081. doi: 10.1080/14397595.2019.1682768.
- 17) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica** 2020;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
  - 18) Takahashi Y, Terui K, Chinen Y, Tandai S, Kudo K, Sasaki S, Tono C, Taki T, Ito E. A pediatric case of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia with KMT2A-MAML2 developing after hepatoblastoma treatment. **Pediatr Blood Cancer**. 2020;67(1):e28033. doi: 10.1002/pbc.28033.
  - 19) Takahashi N, Kudo K, Tanaka M, Kumagai N, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Terui K, Kurose A, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Ito E. A Rapid Cytologic Double Staining of Epstein-Barr Virus-encoded Small RNA and Cell Surface Markers for Diagnosis of Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2020;42(8):e756-e758. doi: 10.1097/MPH.0000000000001647.
  - 20) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a *RUNX1* mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799.
  - 21) Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of  $\gamma\delta$  T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. **Ann Hematol**. 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.
  - 22) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol**. 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
  - 23) Sugiyama M, Terashita Y, Takeda A, Iguchi A, Manabe A. Immune thrombocytopenia in a case of trisomy 18. **Pediatr Int**. 2020;62(2):240-242.
  - 24) Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A. Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. **eJHaem** 2020;1(1):86-93.
  - 25) Wakamatsu M, Okuno Y, Murakami N, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Detection of subclonal SETBP1 and JAK3 mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR. **Leukemia** 2021;35(1):259-263.
  - 26) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwara M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol**. 2020 Jun;111(6):869-876. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052319.
  - 27) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R,

- Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant.** 2020;55(7):1272-1281.
- 28) Sakaguchi Y, Natsume J, Kidokoro H, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Nakane T, Kawai H, Taoka T, Muramatsu H, Naganawa S, Takahashi Y. Change of White Matter Integrity in Children with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Pediatr Neurol.** 2020;111:78-84.
- 29) Torii Y, Horiba K, Hayano S, Kato T, Suzuki T, Kawada JI, Takahashi Y, Kojima S, Okuno Y, Ogi T, Ito Y. Comprehensive pathogen detection in sera of Kawasaki disease patients by high-throughput sequencing: a retrospective exploratory study. **BMC Pediatr.** 2020;20(1):482.
- 30) Hama A, Muramatsu H, Narita A, Nishikawa E, Kawashima N, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for secondary poor graft function after bone marrow transplantation in children with acquired aplastic anemia. **Pediatr Transplant.** 2020;24(7):e13828.
- 31) Oka Y, Hamada M, Nakazawa Y, Muramatsu H, Okuno Y, Higasa K, Shimada M, Takeshima H, Hanada K, Hirano T, Kawakita T, Sakaguchi H, Ichimura T, Ozono S, Yuge K, Watanabe Y, Kotani Y, Yamane M, Kasugai Y, Tanaka M, Suganami T, Nakada S, Mitsutake N, Hara Y, Kato K, Mizuno S, Miyake N, Kawai Y, Tokunaga K, Nagasaki M, Kito S, Isoyama K, Onodera M, Kaneko H, Matsumoto N, Matsuda F, Matsuo K, Takahashi Y, Mashimo T, Kojima S, Ogi T. Digenic mutations in *ALDH2* and *ADH5* impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome. **Sci Adv.** 2020;6(51):eabd7197.
- 32) Hasegawa M, Matsushita H, Yahata K, Sugawara A, Ishibashi Y, Kawahara R, Hamasaki Y, Kanno H, Yamada S, Nii N, Kato M, Ohashi A, Koide S, Hayashi H, Yuzawa Y, Tsuboi N. Evaluation of the performance, operability, and safety of Plasauto  $\mu$  TM, a new type of machine for cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART), in a post-marketing clinical study. **Ther Apher Dial.** 2021 Apr 22. doi: 10.1111/1744-9987.13658. [Epub ahead of print]
- 33) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42. doi: 10.1038/s41439-020-00130-w.
- 34) Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimajima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T. Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. **Anticancer Res.** 2020;40(8):4567-4570. doi: 10.21873/anticancer.14462.
- 35) Suzuki T, Togawa T, Kanno H, Ogura H, Yamamoto T, Sugiura T, Kouwaki M, Saitoh S. A Novel  $\alpha$ -Spectrin pathogenic variant in trans to  $\alpha$ -Spectrin LELY causing neonatal jaundice with hemolytic anemia from hereditary pyropoikilocytosis coexisting with Gilbert syndrome. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2021;43(2):e250-e254. doi: 10.1097/MPH.0000000000001796.
- 36) Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T. Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. **Am J Med Genet A.** 2020;182(3):521-526. doi: 10.1002/ajmg.a.61432.
- 37) Tanaka J, Tanaka N, Wang YH, Mitsuhashi K,

- Ryuzaki M, Iizuka Y, Watanabe A, Ishiyama M, Shinohara A, Kazama H, Hagiwara S, Yoshinaga K, Kougen Y, Kobayashi H, Kanno H, Shiseki M. Phase I study of cellular therapy using ex vivo expanded natural killer cells from autologous peripheral blood mononuclear cells combined with rituximab-containing chemotherapy for relapsed CD20-positive malignant lymphoma patients. **Haematologica** 2020;105(4):e190-e193. doi: 10.3324/haematol.2019.226696.
- 38) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 39) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraiishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 40) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 41) Yamamoto S, Shiraiishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus. **Neonatology** 2021. (in press)
- 42) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 槍澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 -. **臨床血液** 2020;61(5):484-490. doi: 10.11406/rinketsu.61.484.
- 43) 牧野茂義, 菅野仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 山本晃士, 安村敏, 米村雄士, 横濱章彦, 松下正. 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. **日本輸血・細胞治療学会誌** 2020;66(4):619-628.
- 44) Sakamoto Y, Kokuta T, Teshigahara A, Iijima K, Kitao H, Takata M, Tauchi H. Mitotic cells can repair DNA double-strand breaks via a homology-directed pathway. **J Radiat Res.** 2021;62(1):25-33. doi: 10.1093/jrr/rraa095. PMID: 33009557.
- 45) Okamoto Y, Abe M, Mu A, Tempaku Y, Rogers CB, Mochizuki AL, Katsuki Y, Kanemaki MT, Takaori-Kondo A, Soback AT, Bielinsky AK, Takata M. SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **Blood** 2021 Jan 21;137(3):336-348. doi: 10.1182/blood.2019003782. PMID: 32735670.
- 46) Nakano T, Shoulkamy MI, Tsuda M, Sasanuma H, Hirota K, Takata M, Masunaga SI, Takeda S, Ide H, Bessho T, Tano K. Participation of TDP1 in the repair of formaldehyde-induced DNA-protein cross-links in chicken DT40 cells. **PLoS One** 2020 Jun 26;15(6):e0234859. doi: 10.1371/journal.pone.0234859. eCollection 2020. PMID: 32589683.
- 47) Matsui M, Sakasai R, Abe M, Kimura Y, Kajita S, Torii W, Katsuki Y, Ishiai M, Iwabuchi K, Takata M, Nishi R. USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9. **Oncogenesis** 2020 Jun 15;9(6):60. doi: 10.1038/s41389-020-00244-4. PMID: 32541651.
- 48) Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, Kayatani H, Takata M, Kiura K. Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. **J Clin Pathol.** 2020 Jun;73(6):353-357. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206204. PMID: 31796633.
- 49) 望月綾子, 高田穰. 【特集 多様な疾患の原因となるDNA損傷応答不全】ファンconi貧血の原因遺伝子群とクロスリンク修復経路 最近

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

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

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

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



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

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし