

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」  
分担研究報告書

小児再生不良性貧血／骨髄異形成症候群

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

本研究は小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析をし、ガイドラインを作成することと、遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点を明らかにすることを目的とする。特に、小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異についての検討を行う。

小児血液・がん学会が2009年から行ってきた小児MDS・再生不良性貧血の中央診断に登録された1500例を対象に遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見を検討した。その結果、遺伝性骨髄不全では獲得性骨髄不全に比較して異形成の程度が強く、またそれは病型によって異なることが明らかになった。また、国内においてもAYA世代の骨髄不全患者でShwachman-Diamond症候群と診断される例の存在が明らかになった。さらに、小児からAYA世代に好発するGATA2遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、各施設の研究倫理審査委員会の審査に付されている。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多い。GATA2の生殖細胞系列変異を有するMDSもまた、思春期から若年成人（いわゆるAYA世代）に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始される予定である。

### A. 研究目的

- a. 小児の再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の中央診断登録例の解析・ガイドラインの作成
- b. 遺伝性骨髄不全症候群の AYA 世代発症例の問題点の検討
- c. 小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異についての検討

### B. 研究方法

- a. 小児血液・がん学会の中央診断に登録された1500例について染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床情報を検討しても確定診断が困難な例があったが、一部の例ではターゲットシーケンスを用いて診断が可能であった。これらの例の予後追跡を行い、診断と治療のガイドラインを作成する。
- b. 小児と AYA 世代の Shwachman-Diamond 症候群と Fanconi 貧血患者の発症状況を調査し、その特徴と問題点を明らかにする。また小児血液・がん学会の疾患登録集計結果を用いてデータベースを作成する。
- c. 患者登録を行い、遺伝子変異を検索し、欧米と比較して患者が少ないと考えられる日本国内の GATA2 変異患者の発生状況を把握する。

(倫理面への配慮)

- 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。
- ④ 協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

### C. 研究結果

- a. 内外の最新の知見を盛り込み、遺伝性骨髄不全症候群のうちでも比較的頻度の高いFanconi貧血、Diamond-Blackfan貧血、遺伝性鉄芽球性貧血、先天性角化不全症、CDA（先天性赤血球形成異常性貧血）の5疾患についてのガイドラインを更新した。

骨髄異形成症候群と骨髄増殖性疾患の両者の特徴を併せ持つ慢性骨髄単球性白血病（CMML）と非定型慢性骨髄性白血病（aCML）は小児では極めて稀と考えられているが、8例（CMML 3例；aCML 5例）の小児が診断された。aCMLで特徴的とされるSETBP1の変異は1例のみでみられた。染色体異常は7例でみられた（Monosomy 7、Trisomy 8、他）。今後、生殖細胞系列の遺伝子バリエーションを検索する必要がある。

b. 国内においても AYA 世代の骨髄不全患者で Shwachman-Diamond 症候群と診断される例の存在が明らかになっている。

c. 小児から AYA 世代に好発する GATA2 遺伝子等の生殖細胞系列変異について検討する研究の計画書が完成し、北海道大学の研究倫理審査委員会の審査に付されている。今後、北海道内の小児と AYA 世代の血液疾患を扱っている施設および本研究班に参加している施設の倫理審査に付し、研究を開始する予定である。

#### D. 考察

2009 年に開始された小児の造血不全および MDS の中央診断は着実に症例数の蓄積が進んでおり、遺伝子検査、染色体断裂試験、テロメア長測定、臨床所見と合わせ、特徴が明らかになってきた。

本研究ではさらに、病因・診断・治療・予後等に関する調査研究を推進し、その結果を各疾患の診断基準・重症度分類に反映させ、2017 年 4 月に診療ガイドとして公表したが、今年度は最新の知見を盛り込んで更新した。診療ガイドが全国の医療機関で使用されることにより、わが国全体の診療の標準化と診療レベルの向上が期待される。

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多いことがわかってきた。GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS も思春期から若年成人（いわゆる AYA 世代）に多くみられる。本研究班に参加している小児領域と成人領域の専門家の共同研究の成果が期待される。

#### E. 結論

先天性骨髄不全は、小児期のみならず成人してから発症する例も多い。GATA2 の生殖細胞系列変異を有する MDS もまた、思春期から若年成人（いわゆる AYA 世代）に多くみられる。本研究班の成人領域の研究者との共同研究が開始される予定である。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### 研究協力者

小島勢二、高橋義行、濱麻人、村松秀城（名古屋大学）、長谷川大輔（聖路加国際病院）、矢部普正、矢部みはる（東海大学）、小原明（東邦大学）、渡辺健一郎（静岡こども病院）、伊藤悦朗、照井君典（弘前大学）、平林真介（北海道大学）、山口博樹（日本医大）、多賀崇（市街だい）、大賀正一（九州大学）、張替秀郎（東北大学）、神谷尚宏（東京医科歯科大学）

#### G. 研究発表

- 論文発表
  - Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, Umeda K, Mitsui T, Fujita N, Tomizawa D, Urayama KY, Ishida Y, Taga T, Takagi M, Adachi S, Manabe A, Imamura T, Koh K, Shimada A: Clinical features of children with polycythaemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. **eJHaem** 1:86-93,2020.
  - Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M: Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: A multicenter retrospective study. **Leukemia Lymphoma** 61:1688-1694,2020.
  - Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraiishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A: Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer** 68:e28799,2021.
  - Hirabayashi S, Butler ER, Ohki K, Kiyokawa N, Bergmann AK, Mörcke A, Boer JM, Cavé H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh ML, Norén-Nyström U, Pastorczak A, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A: Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with ZNF384 rearrangements: A retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. **Leukemia**, in press
  - 真部淳。小児における生殖細胞系列の遺伝子検査の問題点。 **臨床血液** 61:682-686,2000.
- 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得  
該当なし
- 実用新案登録  
該当なし
- その他  
該当なし