

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

### CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 教授）

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

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

本研究で行われる臨床試験は、

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

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

#### C. 研究結果

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。今回新たな知見として、重度の神経発達遅滞を伴う症候性CDAの3例で*VPS4A*のミスセンス変異が同定された。同変異を導入したiPS細胞にて造血異常が再現され、同変異により網赤血球の成熟ができないことが推測された（Seu KG, et al. *VPS4A Mutations in Humans Cause Syndromic Congenital Dyserythropoietic Anemia due to Cytokinesis and Trafficking Defects*. *Am J Hum Genet*. 2020 Dec 3;107(6):1149-1156.）。

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

#### D. 考察

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

CDAを起こす遺伝子として現在までに、*CDAN1*、*C15ORF41*（I型）、*SEC23B*（II型）、*KIF23*（III型）、*KLF1*（IV型）、*GATA1*（Ⅱ型）の変異が報告されているが、それぞれの症例数が極めて少ないため、国内における状況は明らかでない。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。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Honda Y, Muramatsu H, Nanjo Y, Hirabayashi S, Meguro T, Yoshida N, Kakuda H, Ozono S, Wakamatsu M, Moritake H, Yasui M, Sano H, Manabe A, Sakashita K. A retrospective analysis of azacitidine treatment for juvenile myelomonocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2022 Feb;115(2):263-268. doi: 10.1007/s12185-021-03248-x.
- 2) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol**. 2022 Feb;196(4):1031-1039. doi: 10.1111/bjh.17921.
- 3) Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, Cario G, Cazzaniga G, Escherich G, Harrison C, Heyman M, Hunger S, Kiss C, Liu HC, Locatelli F, Loh M, Manabe A, Mann G, Pieters R, Pui CH, Rives S, Schmiegelow K, Silverman L, Stary J, Vora A, Brown P. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. **Blood**. 2022 Mar 24;139(12):1785-1793. doi: 10.1182/blood.2021012328.
- 4) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A.

Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021 Feb;68(2):e28799. doi: 10.1002/pbc.28799.

### 2. 学会発表

- 1) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Tanaka Y, Manabe A. Heterozygous NUDT15 gene polymorphism would not associate with the sensitivity of 6-mercaptopurine side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, 米国・アトランタ (ハイブリッド開催)).

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし