

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、22例が新規登録され、7例（32%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに249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、141例（56.7%）に原因となるRP遺伝子およびGATA1遺伝子変異を見出した。本年度は、ターゲットシーケンス及び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をAMED国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書の改訂を行った。各施設の倫理委員会で改訂版の承認後、両親の再同意取得を進めている。輸血依存となった6名のDBA患者に対して用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、長期フォローアップ可能であった症例を検討した。5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられなかった。新たなSAの原因遺伝子同定の一環としてALAS2タンパク質と複合体を形成する分子を質量分析で同定した。本年度は同定された分子の1つであるHSPA9タンパク質のALAS2発現における役割についてさらなる検討を行った。FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。拒絶予防と発がん予防を両立させるために、強度変調放射線治療（VMAT）を放射線胸腹部照射（TAI）と組み合わせ、高発がん組織の被曝量を0.6 Gyまで減量することに成功した。これまでに様々な血液疾患1022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、CDA 6例（CDAN1 3例、SEC23B 2例、KLF1 1例）、DC 21例（TINF2 11例、TERT 4例、TERC 1例、DKC1 5例）を遺伝子診断した。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 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NPM1変異を検索したが、変異は認められなかった。SCN1からAMLに進展した症例に対して、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を施行し、3年以上、再発なく経過している症例を経験した。今後の白血病化症例に対する治療法を考える上で、貴重な症例である。HSが疑われる13症例について次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子検査を実施し、全例をHSと確定診断出来た。本研究班で得られたデータをもとに、診療ガイドラインの改訂を行った。さらに、難病プラットフォーム（AMED 松田班）を用いた「先天性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、DBAのWeb登録を開始した。

【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：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（下島）圭子：東京女子医科大学医学部助教  
山本俊至：東京女子医科大学医学部教授  
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師  
槍澤大樹：東京女子医科大学医学部講師  
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  
矢田裕太郎：九州大学大学院医学研究院博士課程  
木下恵志郎：九州大学大学院医学研究院博士課程

### 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。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年度は「先天性造血不全レジストリ」が完成し、患者のWeb登録が可能となった。令和3年度は、データ収集と観察研究を継続し、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3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)。DC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訂を行う。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日に一部改正された3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(新ゲノム指針)に従い、学内の倫理委員会の承認を受けた後に行う。検体の採取にあたっては患者および家族に対して事前に十分な説明を行い、文書による同意を得る。患者および家族に対して不利益が生じる場合には、いつでも同意の撤回は可能である。なお、既知の

責任遺伝子に関しては、すべての当該遺伝子解析施設の倫理委員会で承認されている。日本小児血液・がん学会として行う疾患登録事業は、疫学研究倫理指針に準拠した臨床研究として、既に学会倫理審査委員会で承認されている。調査にあたっては個人情報の守秘を厳守し、データの取り扱いに注意する。

## C. 研究結果

### 1) 疫学調査

難病プラットフォーム(AMED 松田班)を用いた「遺伝子診断の結果も含む精度の高い先天性骨髄不全のレジストリ」の構築を進めるため、京科大学医学部の「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た。

### 2) 遺伝子診断

#### a. DBA

新規症例22名の遺伝子診断を行い、7例で既知の原因遺伝子(*RPS19* 4例、*RPS26* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 1例)を同定した。これまでに249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、141例(56.7%)となった。

#### b. FA

2021年度は、2例のFA症例を検索した。

症例1:若年者の再生不良性貧血症例で、名古屋大学のターゲットシーケンスでFANCGのホモ変異を検出された症例について依頼を受け、サンガーシーケンスによる確定を行った。ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。さらにALDH2遺伝子型を検索し、GG型であることが判明した。

症例2:身体的特徴や染色体断裂試験の結果から、FAと診断され、近日造血幹細胞移植予定の患児について、FA遺伝子異常の検索依頼があった。末梢血よりのゲノムを検索したところ、FANCAのc.2536delC変異がヘテロで見つかり、一方、FANCGのc.307+1G>C, c.1066C>Tについては検出されなかった。なお、FANCGのT297I変異が見つかったが、

これはbenignとされている。したがって、この患者さんは、FANCAの変異によって発症している可能性が(極めて)高いと考えられた。もう一方のアレルのFANCA変異は、我々の検索では見つけることができずMLPAないし次世代による検索が必要とコメントした。

#### c. SA

症例は1歳男児。2021年5月に重度の輸血依存性貧血(Hb: 3.5g/dL: 正球性)を認め紹介受診となった。骨髓スメア上はピアソン症候群を疑う所見であったため、当研究に登録となった。ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

本邦で最も多いSAの原因遺伝子は赤芽球型5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)遺伝子である。ALAS2遺伝子と複合体を形成するタンパク質は、複合体形成を介してALAS2タンパク質の機能制御を行う可能性があり、従ってそのようなタンパク質の機能異常はSAの原因となる可能性があると考えた。昨年度は質量分析装置を用いてALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質を同定することを試み、複数のミトコンドリアタンパク質を同定した。そのようにして同定したタンパク質の1つであるHSPA9タンパク質は、以前よりSAの原因遺伝子として報告されていた。そのメカニズムとしては、HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に必須であるため、HSPA9の欠失はアコニターゼのiron regulatory protein 1 (IRP1)への転換を促し、その結果ALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element (IRE)へのIRP1の結合を介してALAS2遺伝子の発現を翻訳レベルで阻害するためとされていた。一方、令和2年度の我々の検討ではALAS2タンパク質とHSPA9タンパク質は直接複合体を形成する可能性が高いと予想されたため、令和3年度はALAS2タンパク質の機能発現におけるHSPA9の役割について検討を実施した。siRNAを用いてFT293の内在性HSPA9の発現を抑制したところ、ALAS2Fタンパク質の発現も減少した。HSPA9は鉄-硫黄クラスターの形成に関わるため、HSPA9の発現抑制により鉄-硫黄クラスターの合成が低下し、その結果アコニターゼはIRP1に変換される。IRP1はALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介してALAS2 mRNAの翻訳を抑制すること

が知られている。このため、IREを欠失したALAS2F発現ベクターを作成して同様にsiRNAによりHSPA9の発現を抑制してその影響を調べたところ、IREの有無にかかわらず、HSPA9の発現抑制に伴いALAS2Fタンパク質の発現量は低下した。さらにHSPA9の特異的阻害薬として知られるMKT-077を作用させてHSPA9の機能を抑制したところ、siRNAを用いた場合と同様にALAS2Fタンパク質の発現は抑制され、その効果はIREを欠失させたcDNAを用いた場合にも認められた。

#### d. CDA

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、新たな遺伝子異常は同定されなかった。

#### e. DC

これまでに様々な血液疾患1022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、CDA 6例(CDANI 3例、SEC23B 2例、KLF1 1例)、DC 21例(TINF2 11例、TERT 4例、TERC 1例、DKC1 5例)を遺伝子診断した。

近年、主に核小体に局在し、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を含む骨髓不全症に対して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 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、家族歴がある骨髓形成症候群8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

これまで47例の患者が同定され、年間発症数は2.7例であった。男女比は2.2:1であった。最も多い変異は183-184TA>CT/258+2T>C変異が73%を占め、次に258+2T>C/258+2T>C変異が6.6%であった。初診時の臨床所見はさまざまであり、血球減少、体重増加不良、脂肪便、肝機能障害、低身長、骨格異常などである。腓外分泌不全あるいは画像での膵臓の異常がほとんどの患者で認められた。好中球減少は初診時に約1/3の患者でしか認められなかったが、経過中では89%の患者で認められた。その他の血球異

常は貧血、血小板減少、汎血球減少症がそれぞれ64%、69%、40%で認められた。6%の患者では白血病に進展した。最近では思春期・若年成人で診断される例も散見されるようになってきた。

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

#### g. SCN

*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

13例全例でHSの原因遺伝子変異が同定できた。13例のうち8例は、臨床症状と検査所見からHSと診断されていた。一方、残りの5例はHSとは疑われていなかった症例であった。7例では新規の変異が同定された。

NGS解析の普及により、ここ数年の間に世界各国からHSをターゲットとした遺伝学的解析結果の報告が相次いでいる。各国からの報告によると、人種によって原因遺伝子の頻度には違いがあることが明らかになっており、我々の解析結果は中国や韓国といったアジアの国々からの報告と同じ傾向を示し、*ANK1*変異が6例 (46%) と最も多く、次に*SPTB*変異が4例 (31%) であった。貧血の重症度と原因遺伝子との相関については、他施設からの報告と同様に明らかな傾向は見られなかった。

### 3) 治療法の改善

#### a) DBA

2015年10月から2021年3月に*RPS19*もしくは*RPS26*遺伝子ヘテロ接合性変異を同定し、ステロイド治療に応答もしくは抵抗性となり、輸血依存となったDBA 6名 (男性: 3名、女性: 3名) を対象とした。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳 (範囲: 1.8-23歳) であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不

致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月 (範囲: 4-78か月)、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL (範囲: 271.7-2174.0 ng/mL) であった。BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr (範囲: 60-75 mg/L×hr) であった。

5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群 (SOS) を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。Grade III以上の急性GVHDを発症した症例はなく、1名で移植後免疫性血球減少症と慢性期の難治性下痢症を発症し、現在加療中である。移植後観察期間の中央値は49.5か月 (範囲: 13-78か月) であり、全例生存しており、観察期間中に悪性腫瘍、肺合併症および中枢神経合併症を認めた症例はない。

#### b) FA

FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。移植前処置に用いる放射線照射法として、東海大学では鼻頭より上の眼球・脳、甲状腺、性腺、四肢を遮蔽した3 Gyの胸腹部照射 (TAI) を用いてきた。Minnesota大学のWagner教授らは1.5 Gyの全身放射線照射 (TBI) を試みたところ3例中2例で拒絶を経験し、以後は減量をあきらめている。我々は発がん頻度の高い口腔粘膜、食道の粘膜に対する照射をVolumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) で行い、その他の組織に対しては従来の3 Gy TAIと組み合わせた照射法を開発し、fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> x 6, cyclophosphamide 10 mg/kg x 4, ATG 1.25 mg/kg x 4との組み合わせによる移植前処置を施行した。

対象はFA 4例、先天性角化異常症 (DC) 1例の計5例で、年齢は4~8歳 (中央値6歳) であった。ドナーはHLA不一致の血縁 (1例はハプロ一致) が2例、HLA一致非血縁が2例、HLA不一致非血縁が1例であった。移植細胞はいずれも骨髄であった。全例で速やかな生着が得られ、STR法でドナータイプが確認された。急性および慢性GVHDも問題なく、

全例が移植後8～44か月を経て生存中である。

### c) SCN

症例：○歳女児。生後まもなくから、膿痂疹を契機に慢性好中球減少を指摘される。膿痂疹は反復、難治性であった。乳児期後半にG-CSFの投与を開始するも、20 $\mu$ g/kgまで増量するが、好中球の出現なく、以後中止とした。1歳時に広島大学病院を紹介され、骨髄検査とELANE遺伝子変異 (c.1A>G (MIV)) から、SCN1と診断した。以後、皮膚感染ならびに呼吸器感染を反復し、抗菌剤投与で経過観察中であった。数年経過後、入院3か月前に末梢血に芽球出現、その後増加を認めSCNの白血病転化を診断され、当院に紹介入院となった。入院時白血球1620/ml、好中球0、芽球15%、Hb 6.3g/dl、血小板15万/ml、骨髄では芽球を50%認めた。芽球はMPO染色陽性、CD13, 33, 11b, 117陽性、染色体検査では92XXXX, +8, inv(9) (p12q13)x2/46XX, inv(9)を認め、FISFにて8判染色体5倍体を60%認めた。芽球の遺伝子検査ではCSF3R (c.2245C>T) とRUNX1 (c.614-2A>G)変異を同定したことから、SCNからAMLへの進展と診断した。骨髄バンク、臍帯血バンクともに適合ドナーなく、父親をドナーとするハプロ移植を検討した。その後、重症皮膚感染は抗菌薬の使用により改善、骨髄中芽球も抗がん剤による化学療法の施行なく自然寛解状態となったため、一時退院とした。退院3か月後、再び芽球増加と呼吸困難を認め、当院緊急入院となった。入院時著明な扁桃肥大と頸部リンパ節腫大を認め、緊急生検と気管切開を施行し、呼吸管理を開始した。リンパ節生検は正常リンパ球の反応性増加であり、白血病細胞は認められなかった。骨髄は芽球を92%認め、芽球は前回に認めたものとはほぼ同様な形質を示した。抗菌薬ならびにステロイドホルモン使用で治療開始し、全身状態は徐々に改善したが、骨髄の芽球は80%以上を存在した。骨髄バンクのドナー検索で、HLA抗原7/8一致のドナーが1名認められたため同種骨髄移植を決断した。前処置は当科でSCNの移植に用いている免疫抑制を強化した骨髄非破棄的前処置 (Flu, Mel, ATG, TBI) を選択し、VP-16を追加した。移植後16日に好中球出現を認め、移植後の血球回復は順調であった。移植後30日の骨髄でドナー細胞を90%の混合キメラ状態であった。その後、ドナー細胞の比率が減少し、拒絶の方向に傾いたため

ドナーリンパ球輸注 (DLI) の申請を行い、DLIを施行した。この時のドナー細胞比率は5%程度であった。その後数回のDLIを追加したところ、皮膚に急性GVHDが認められたが、免疫抑制剤は最小限にとどめて経過観察、骨髄中のドナー細胞の比率の増加を認めた。以後、骨髄中のドナー細胞比率は95%以上に回復し、芽球の出現なく、移植後5か月で退院となった。現在移植後3年を経過しているが、AMLの再発なく、易感染性もなく、正常血液像に回復している。通常の日常生活、学校生活を過ごしている。

### D. 考察

我が国のDBAは、本研究事業により原因遺伝子も含め次第にその実態が明らかになってきた。しかし、まだ約40%が原因遺伝子不明であり、長期予後については、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に対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。DBAは奇形徴候や鉄過剰症による臓器障害により治療関連毒性のリスクが高い。また、がん素因をもつDBAにおいては移植後悪性腫瘍の発症リスクを軽減するため、前処置強度の低減が望まれる。一方で、DBAは混合キメラや生着不全のリスクが高く、頻回の輸血も生着不全の一因となる。混合キメラは血液悪性疾患の発症リスクも残存するため回避すべきである。今回用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植による6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整ブスルファンは許容可能な前処置法と考えられた。移植前血清フェリチン値が高値、かつ輸血依存期間が長い症例ではSOS合併と生着不全を認めたことから、個々の臨床状況に併せて選択する必要がある。また、長期的な安全性はまだ確認されておらず、慎重なフォローアップが重要である。

FAに対する造血細胞移植は、非血縁移植を含めて著しく成績が向上したが、長期生存例において頭頸部がん、食道がんが高頻度に合併することが示された。固形がんの危険因子として放射線照射と慢性GVHDが指摘されており、日本人では重症の慢性

GVHDが少ないことから放射線の減量を試みた。放射線の減量は免疫抑制効果の減弱によって生着不全の頻度の増加を招く可能性があるが、今回はハプロ一致を含むHLA不一致血縁ドナーやHLA不一致非血縁ドナーからのHSCTで、しかもDKCの1例は200回を超える頻回輸血例にもかかわらず、順調な生着を得ることができた。VMATの発がんに対する有効性を証明するには長期の観察を要するが、世界初のFAにおける放射線の減量成功となった。

日本人でFAを疑われた患者の遺伝子解析を継続実施している。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り、データとサンプルのRepositoryの体制を整えることが必要と思われる。

本邦におけるSAに関する全国調査の結果、SA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欠損である。これらの結果をもとに、令和3年12月には本疾患に関する診療ガイドラインの小改訂も行った。

HSPA9はミトコンドリアに局在するHsp70タンパク質で、タンパク質のミトコンドリア移行やミトコンドリア内でのシャペロンとしての役割など、様々な機能を有することが知られている。以前よりHSPA9の遺伝的な変異がSAの原因となりうる事が報告されていたが、それはALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するIREを介して翻訳が抑制されるためであると報告されていた。しかしながら今回の我々の検討では、翻訳抑制作用に加えて、HSPA9はALAS2タンパク質と複合体を形成し、シャペロンタンパク質としてALAS2タンパク質の安定化に寄与している可能性が高いと思われた。ALAS2タンパク質のアイソザイムであるALAS1タンパク質は過剰なヘムの存在下では容易に分解されて細胞内のヘム濃度を一定に保つ役割を果たしているが、ALAS2タンパク質はヘモグロビン合成のためにヘム濃度が高い赤芽球の中でも安定して

機能することが知られている。ヘム存在下におけるALAS2タンパク質の安定性はHSPA9との複合体の形成によるものであることを示唆するものと考えている。

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、CDANI、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。

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嬉しいことである。一方、CDAの診断が不確実な症例も多く、以前のコホート (Hamada M, et al, IJH, 2018) で発表したように、網羅的な遺伝子検査を迅速に行うシステムの確立が重要である。

骨髄不全症を合併したDCでは、再生不良性貧血、FA、SDS、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。

DCの新規原因遺伝子変異であるNPM1変異に関して昨年引き続き症例数を増やして解析をした



が、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。

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（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）。

SCNにおいて白血病化した症例の予後は極めて不良である。化学療法だけの生存例はなく、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、治療成功例は少ないのが現状である。本症は、骨髄バンクからの同種移植後3年を経過したが、再発、易感染性とも認められず、正常血液像で全く健康な状況で日常生活を送っている。

SCNからの白血病進展例における造血幹細胞移植では、白血病の寛解導入療法を行うことは推奨されていない。過去の報告からも寛解導入療法を行うことでの感染症リスクの増加からの死亡例が多く、標準的白血病治療を行わずに早期の移植を行うことで、生存例が散見されている。本症例も、骨髄非破壊的前処置にVP-16を加えることで、白血病細胞腫瘍量の減少を期待した前処置とした。全身状態の悪化を招くことなく、移植経過は良好であり、生着を認めた。しかしながら、完全キメラを誘導することは難しく、数回のDLIを余儀なくされた。幸い完全キメラを達成することが出来たが、骨髄非破壊的前処置の問題点は明らかであった。前処置の強度を上げることは全身状態への影響が危惧されることから、前処置の選択は今後の大きな課題と思われる。何れにせよ標準的な白血病治療後の移植成績は不良であることから、最小限の白血病治療と造血幹細胞移植が有効であろう。今後、白血病進展した骨髄不全症候群の造血

幹細胞移植の方法については、症例集積が必要と思われる。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)によるとHSは原因遺伝子の種類によって5つのサブタイプに分類されている：ankyrin 1 (*ANK1*; MIM #18200 [SPH1])、 $\beta$ -spectrin (*SPTB*; MIM #616649 [SPH2])、 $\alpha$ -spectrin (*SPTA1*; MIM #270970 [SPH3])、band 3 protein (*SLC4A1*; MIM #612653 [SPH4])、and protein 4.2 (*EPB42*; MIM #612690 [SPH5])。SPH1、SPH2、SPH4は常染色体顕性（優性）遺伝形式、SPH3とSPH5は常染色体潜性（劣性）遺伝形式である。それゆえ、適切な遺伝カウンセリングをする上でも遺伝学的診断をすることは非常に重要となる。

現在までに論文発表された日本におけるHSの原因遺伝子解析は3報告存在するが、そのうち2報告はSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動による解析法によるもので、最も頻度が多いのはSPH4 (*SLC4A1*変異)であった。しかし、2001年にNakanishiらがダイレクトシーケンス法により解析を行い、*ANK1*変異は49例中15例と決して少ない割合ではないということが明らかになっており、本研究結果は先行研究と一致した。

## 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。本研究班の成果をもとに診療ガイドラインの改訂を行い、日本小児血液・がん学会で承認を得た。

成人例も含め、輸血依存期間および移植前の血清フェリチン値を参考に前処置強度を調節した用量調整BUレジメンは非血縁者間骨髄移植において許容される前処置と考えられた。DBAはがん素因があるため、いずれの前処置を用いた場合も早期発がんの可能性があり、長期フォローアップが重要である。長期フォローアップ成績も含めた至適前処置の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。



FAの造血幹細胞移植において、VMAT併用TAIの採用により、拒絶頻度を増加させることなく、口腔・食道被曝量の減量が可能であった。また、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。

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の項の小改訂を行った。HSPA9遺伝子の変異は鉄-硫黄クラスターの形成阻害を介してALAS2mRNAの翻訳を抑制することがSA発症の原因とされていたが、HSPA9の役割はそれにとどまらず、ALAS2タンパク質のシヤペロンとしてALAS2タンパク質の機能発現において重要な役割を果たしている可能性が高いことが示された。

DC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。白血病発症予測因子が解明されることが期待される。

HS疑い症例の病因診断には、赤血球浸透圧脆弱性試験や赤血球膜表面積定量検査などが有用であり、HS疑い13症例に対する網羅的遺伝子検査により、全例に赤血球膜骨格蛋白遺伝子変異が同定出来た。

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) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanazaki R, Takahashi Y, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Yoshida T, Utsugisawa T, Kanno H, Yoshida K, Nannya Y, Takahashi Y, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Terui K, Ito E. Dyserythropoietic anaemia with an

intronic GATA1 splicing mutation in patients suspected to have Diamond-Blackfan anaemia. **eJHaem**. 2022;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.

- 2) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNPH1-MLLT10 fusion: The first case report. **Blood Adv**. 2022 Feb 9;bloodadvances.2021006383. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. [Online ahead of print]
- 3) Kudo K, Toki T, Kanazaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, Sasaki S, Imamura M, Imai C, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Irie M, Sasahara Y, Tamura A, Hasegawa D, Itakura Y, Watanabe K, Sakamoto K, Shioda Y, Kato M, Kudo K, Fukano R, Sato A, Yagasaki H, Kanegane H, Kato I, Umeda K, Adachi S, Kataoka T, Kurose A, Nakazawa A, Terui K, Ito E. *BRAF*<sup>V600E</sup>-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022 Mar 17. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. [Online ahead of print]
- 4) Matsumori H, Watanabe K, Tachiwana H, Fujita T, Ito Y, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K, Osakada H, Haraguchi T, Awazu A, Ochiai H, Sakata Y, Ochiai K, Toki T, Ito E, Goldberg IG, Tokunaga K, Nakao M, Saitoh N. Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly. **Life Sci Alliance**. 2022 Mar 23;5(7):e202101045. doi: 10.26508/lsa.202101045.
- 5) Takahashi Y, Kudo K, Ogawa K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Kobayashi A, Ito T, Yamamoto T, Asano K, Ohkuma H, Kurose A, Ito E, Terui K. Isolated Bone Recurrence of Medulloblastoma With MYCN Amplification and TP53 Loss: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2022 Mar 1;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH.0000000000002234.
- 6) Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H,

- Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. **Int J Hematol**. 2022 Mar 10. doi: 10.1007/s12185-022-03313-z. [Online ahead of print]
- 7) Mikami K, Akama F, Kimoto K, Okazawa H, Orihashi Y, Onishi Y, Takahashi Y, Yabe H, Yamamoto K, Matsumoto H. Iron supplementation for hypoferritinemia-related psychological symptoms in children and adolescents. **J Nippon Med Sch**. 2022 May 12;89(2):203-211. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2022\_89-216.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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, Sary 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.
  - 11) Ludwig LS, Lareau CA, Bao EL, Liu N, Utsugisawa T, Tseng AM, Myers SA, Verboon JM, Ulirsch JC, Luo W, Muus C, Fiorini C, Olive ME, Vockley CM, Munschauer M, Hunter A, Ogura H, Yamamoto T, Inada H, Nakagawa S, Ohzono S, Subramanian V, Chiarle R, Glader B, Carr SA, Aryee MJ, Kundaje A, Orkin SH, Regev A, McCavit TL, Kanno H, Sankaran VG. Congenital anemia reveals distinct targeting mechanisms for master transcription factor GATA1. **Blood**. 2022 Apr 21;139(16):2534-2546. doi: 10.1182/blood.2021013753.
  - 12) Shimojima-Yamamoto K, Utsugisawa T, Ogura H, Aoki T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis for thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var**. 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
  - 13) Utsugisawa T, Kanno H. Hemoglobinopathies. **Jpn J Transf Cell Ther**. 2022;68(1):3-11.
  - 14) 槍澤大樹, 菅野仁. 産科・新生児科で遭遇する先天性溶血性貧血～脱水型遺伝性有口赤血球症と乳児有棘赤血球症～. **日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2022;21(2):65-71.
  - 15) 牟安峰, 高田穰. Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) 症候群: アルデヒド代謝酵素 ADH5/ALDH2 欠損による新規遺伝性再生不良性貧血. **生化学** 2022;94(1):122-127.
  - 16) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- $\gamma$ . **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018.
  - 17) Yamamoto KS, Utshigisawa T, Ogura H, Aoki T, Kawakami T, Ohga S, Ohara A, Ito E, Yamamoto T, Kanno H. Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis. **Hum Genome Var**. 2022 Jan 12;9(1):1. doi: 10.1038/s41439-021-00179-1.
  - 18) Ozono S, Yano S, Oishi S, Mitsuo M, Nakagawa S, Toki T, Terui K, Ito E. A Case of Congenital Leukemia With MYB-GATA1 Fusion Gene in a Female Patient. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2022 Jan 1;44(1):e250-e252. doi: 10.1097/MPH.0000000000002119.

- 19) Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. **Pediatr Transplant**. 2022 Feb;26(1):e14125. doi: 10.1111/petr.14125. PMID: 34661325.
- 20) Hayakawa A, Sato I, Kamibeppu K, Ishida Y, Inoue M, Sato A, Shiohara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Atsuta Y, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S. Impact of chronic GVHD on QOL assessed by visual analogue scale in pediatric HSCT survivors and differences between raters: a cross-sectional observational study in Japan. **Int J Hematol**. 2022 Jan;115(1):123-128. doi: 10.1007/s12185-021-03227-2. PMID: 34601694.
- 21) 槍澤大樹, 菅野仁. 溶血性貧血の分子病態研究の進歩. **血液内科** 2022;84(1):12-17.
- 22) Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Shimojima-Yamamoto K, Ohga S, Ito E, Kanno H. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. **Tohoku J Exp Med**. 2021 Sep;255(1):49-55. doi: 10.1620/tjem.255.49.
- 23) 伊藤悦朗, 土岐力, 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性骨髄不全症候群の新知見. **臨床血液** 2021;62(10):1455-1464.
- 24) 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 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w.
- 25) 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 May;35(5):1480-1484. doi: 10.1038/s41375-021-01171-y.
- 26) Kudo K, Sato T, Takahashi Y, Yuzawa K, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shimada J, Otani K, Tsuchimoto 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 Nov 1;43(8):e1173-e1176. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085.
- 27) 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 Sep;38(6):515-527. doi: 10.1080/08880018.2021.1887984.
- 28) 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 Nov;63(11):1319-1326. doi: 10.1111/ped.14638.
- 29) 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 Apr 15;137(15):2021-2032. doi: 10.1182/blood.2020009111.
- 30) 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.** 2021 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
- 31) 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 Jul 1;106(7):2026-2029. doi: 10.3324/haematol.2020.266320.
- 32) Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. **Lancet Infect Dis.** 2021 May;21(5):741. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30930-0.2.
- 33) 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.** 2021 Oct;100(10):2665-2668. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.
- 34) Katsuki Y, Abe M, Park SY, Wu W, Yabe H, Yabe M, van Attikum H, Nakada S, Ohta T, Seidman MM, Kim Y, Takata M. RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. **Cell Rep.** 2021 Oct 26;37(4):109879. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109879. PMID: 34706224.
- 35) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5. PMID: 34448087.
- 36) Kada A, Kikuta A, Saito AM, Kato K, Iguchi A, Yabe H, Ishida H, Hyakuna N, Takahashi Y, Nagasawa M, Hashii Y, Umeda K, Matsumoto K, Fujisaki H, Yano M, Nakazawa Y, Sano H. Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia. **Kurume Med J.** 2021 Oct 6;66(3):161-168. doi: 10.2739/kurumemedj.MS663004. PMID: 34421094.
- 37) Yabe T, Satake M, Odajima T, Watanabe-Okochi N, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Takanashi M, Nakajima K, Murata M, Morishima Y. Combined impact of HLA-allele matching and the CD34-positive cell dose on optimal unit selection for single-unit cord blood transplantation in adults. **Leuk Lymphoma.** 2021 Nov;62(11):2737-2746. doi: 10.1080/10428194.2021.1929958. PMID: 34128753.
- 38) Kanda Y, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Kodera Y. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2021 Aug;27(8):664.e1-664.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.022. PMID: 33964514.
- 39) 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.
- 40) Ichikawa D, Yamashita K, Okuno Y, Muramatsu H, Murakami N, Suzuki K, Kojima D, Kataoka S,

- Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Hama A, Kasai K, Mizuno S, Shimoyama Y, Nakaguro M, Okita H, Kojima S, Nakazawa A, Takahashi Y. Integrated diagnosis based on transcriptome analysis in suspected pediatric sarcomas. **NPJ Genom Med**. 2021 Jun 15;6(1):49. doi: 10.1038/s41525-021-00210-y.
- 41) Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. **Am J Med Genet A**. 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138.
- 42) Yoshida T, Muramatsu H, Wakamatsu M, Taniguchi R, Ichikawa D, Nakaguro M, Natsume A, Takahashi Y. Microsatellite instability-high is rare events in refractory pediatric solid tumors. **Pediatr Hematol Oncol**. 2021 Dec 29;1-7. doi: 10.1080/08880018.2021.1998266. [Online ahead of print]
- 43) Miwata S, Narita A, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yoshida T, Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Narita K, Kitazawa H, Ichikawa D, Taniguchi R, Kawashima N, Nishikawa E, Nishio N, Kojima S, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes. **Haematologica**. 2021 Sep 1;106(9):2511-2515. doi: 10.3324/haematol.2021.278334.
- 44) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, Ishimura M, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol**. 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
- 45) Narita A, Muramatsu H, Ichikawa D, Hamada M, Nishikawa E, Suzuki K, Kawashima N, Okuno Y, Nishio N, Hama A, Yamazaki H, Nakao S, Kojima S, Takahashi Y. Relationship between plasma rabbit anti-thymocyte globulin concentration and immunosuppressive therapy response in patients with severe aplastic anemia. **Eur J Haematol**. 2021 Aug;107(2):255-264. doi: 10.1111/ejh.13644.
- 46) Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Ishimaru S, Hasegawa D, Noguchi M, Hama A, Sato M, Koike T, Iwasaki F, Yagasaki H, Takahashi Y, Kosaka Y, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Hasegawa D, Yoshida N. Prognostic value of the revised International Prognostic Scoring System five-group cytogenetic abnormality classification for the outcome prediction of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndrome. **Bone Marrow Transplant**. 2021 Dec;56(12):3016-3023. doi: 10.1038/s41409-021-01446-z.
- 47) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, Muramatsu H, Miwata S, Narita K, Hamada M, Murakami N, Taniguchi R, Ichikawa D, Kitazawa H, Suzuki K, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Yamamoto H, Fukasawa Y, Kato T, Yamamoto H, Natsume J, Kojima S, Nishino I, Taketani T, Ohnishi H, Takahashi Y. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. **J Allergy Clin Immunol**. 2021 Aug;148(2):639-644. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.010.
- 48) Kobayashi H, Konno M, Utsugisawa T, Tanabe K, Kanno H. Preoperative autologous blood donation for kidney transplant and end-stage renal disease patients: A single-center study. **Transfus Apher Sci**. 2021 Aug;60(4):103-149. doi: 10.1016/j.transci.2021.103149.
- 49) 菅野仁, 小倉浩美. 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. **臨床血液** 2021;62(5):472-479.
- 50) 中原衣里菜, 谷ヶ崎博, 菅野仁. 我が国の発作性寒冷ヘモグロビン尿症～文献的考察. **日本輸血細胞治療学会雑誌** 2021;67(6):541-548.

- 51) Namba T, Ochi M, Ogura H, Kanno H, Higuchi Y. Infantile pyknocytosis with marked hemolytic anemia. **Pediatrics and Neonatology**. 2021;62(5):563-64.
- 52) 上田優果, 松波邦洋, 桑原秀次, 小倉浩美, 萱野仁, 柳貴英, 今村淳. ビリルビン脳症に至った UGT1A1 遺伝子多型を有する乳児濃縮赤血球症. **日本小児科学会雑誌** 2021;125(12):1702-1707.
- 53) Xu X, Xu Y, Guo R, Xu R, Fu C, Xing M, Sasanuma H, Li Q, Takata M, Takeda S, Guo R, Xu D. Fanconi anemia proteins participate in a break-induced-replication-like pathway to counter replication stress. **Nat Struct Mol Biol**. 2021 Jun;28(6):487-500. doi: 10.1038/s41594-021-00602-9.
- 54) 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コニ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;62(6):547-553.
- 55) 牟安峰, 高田穰. iPSC 細胞を用いたファンコニ貧血研究の新展開 (解説) . **血液内科** 2021;83(6):824-829.
- 56) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Lenhartová N, Shiraishi A, Tanaka T, Sakai Y, Ohga S. Progressive B cell depletion in human MALT1 deficiency. **Clin Exp Immunol**. 2021 Dec;206(3):237-247. doi: 10.1111/cei.13662.
- 57) Shimizu M, Shimbo A, Takagi M, Eguchi K, Ishimura M, Sugita J, Morio T, Kanegane H. Successful treatment of joint and fascial chronic graft-versus-host disease with baricitinib. **Rheumatology (Oxford)**. 2021 Dec 24;61(1):e1-e3. doi: 10.1093/rheumatology/keab599.
- 58) Yamamoto S, Shiraishi 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;118(3):368-372. doi: 10.1159/000515770.
- 59) 大賀正一, 虫本雄一, 石村匡崇. これからのゲノム医療 新生児・小児領域のゲノム医療. **日本内科学会雑誌** 2021;110 (9):1898-1903.
- 60) 石村匡崇, 江口克秀, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **臨床血液** 2021;62(8):1327-1333.
- 61) Karasawa T, Kudo K, Tanita K, Takahashi Y, Kanegane H, Terui K. Epstein-Barr Virus-Negative Granulomatous Disease Due to SAP Deficiency. **J Clin Immunol**. 2021 Aug;41(6):1372-1375. doi: 10.1007/s10875-021-01032-4.
- 62) 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 Jan;68(1):e28736. doi: 10.1002/psc.28736.
- 63) 神尾卓哉, 照井君典. 遺伝性貧血. **小児内科** 2021;53(7):1065-10688.
- 64) Nomura K, Kitagawa Y, Aihara M, Ohki Y, Furuyama K, Hirokawa T. Heme-dependent recognition of 5-aminolevulinate synthase by the human mitochondrial molecular chaperone ClpX. **FEBS Lett**. 2021 Dec;595(24):3019-3029. doi: 10.1002/1873-3468.14214.
- 65) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. **Sci Rep**. 2021 Oct 4;11(1):19661. doi: 10.1038/s41598-021-98673-7.
- 66) Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L, Kobayashi M. Osteoblastic adherence regulates hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation: a conceptual *in vitro* and *in vivo* study. **Stem Cell Investig**. 2021 Oct 11;8:21. doi: 10.21037/sci-2021-019.
- 67) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K,

Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. **J Clin Immunol**. 2021 Jul;41(5):975-986. doi: 10.1007/s10875-021-00988-7.

2. 学会発表

- 1) 伊藤悦朗. (シンポジウム) GATA1 変異による Down 症候群関連急性巨核芽球性白血病発症の仕組み. **第 94 回日本生化学会大会** (2021 年 11 月 3 日-5 日, 横浜 (Web 開催)). (口頭).
- 2) Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. **第 83 回日本血液学会学術集会**(2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 3) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. **第 83 回日本血液学会学術集会**(2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 4) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. **第 83 回日本血液学会学術集会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 5) Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. **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)).
- 6) 秋山康介, 森本克, 小池隆志, 今井枝里, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. Full-dose Bu による BMT 後に精子を保存し、TBI を含む再移植後に凍結精子で妊娠した 1 例. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 7) 小池隆志, 今井枝里, 大坪慶輔, 秋山康介, 外山大輔, 金子綾太, 藤田祥央, 小金澤征也, 山本将平, 望月博之, 矢部普正. 骨髄採取シミュレーターの開発. **第 43 回日本造血細胞移植学会** (2021 年 3 月 5 日-7 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 8) 矢部普正, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温. ムコ多糖症 IVA に対する同種造血幹細胞移植. **第 62 回日本先天代謝異常学会** (2021 年 11 月 4 日-6 日, 名古屋 (ハイブリッド開催)).
- 9) 矢部普正. 造血幹細胞採取ドナーの安全性. **第 69 回日本輸血細胞治療学会** (2021 年 6 月 4 日-6 日, 東京 (ハイブリッド開催)).
- 10) 藤田祥央, 金子綾太, 秋山康介, 外山大輔, 小金澤征也, 大坪慶輔, 小池隆志, 望月博之, 山本将平, 矢部みはる, 矢部普正, 高田穰. ALDH2 変異の異なるファンconi貧血の兄弟例. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 11) 山本将平, 矢部みはる, 矢部普正, 藤田祥央, 金子綾太, 秋山康介, 外山大輔, 小金澤征也, 大坪慶輔, 小池隆志, 望月博之. 片親が日本人以外の患児に対する代替ドナー骨髄移植の 4 例. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催)).
- 12) 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)).
- 13) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Imaiya M, Wakamatsu M, Taniguchi R, Kataoka S, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Okuno Y, Kojima S, Takahashi Y. Ten patients with RUNX1 mutation



- who were suspected with FPD-MM in a pediatric cohort of inherited bone marrow failure syndrome. **第63回日本小児血液・がん学会** (2021年11月25日-27日, 大阪 (Web開催)) . (口演) .
- 14) Paola P, Eduard J, Joan-Lluis V, Bertil G, Andreas G, Kanno H, Kevin H.M K., Carl L, D. Mark L, Dagmar P, Vip V, Jean W, Yan Y, Bryan M, Rachael F G. Baseline Characteristics by age of a global cohort of patients diagnosed with pyruvate kinase deficiency - A descriptive analysis from the peak registry. **EHA2021** (2021年6月9日-17日, オーストリア・ウィーン (Web開催)) . (ポスター) .
  - 15) 松田和樹, 岡本好雄, 槍澤大樹, 菅野仁. 低ヘマトクリット値を示す患者からの安全なサイトフェレシス基準についての検討. **第42回日本アフエレシス学会学術大会** (2021年10月16日-17日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
  - 16) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 李舞香, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 皮下注用人免疫グロブリンの在宅自己注射における投与記録管理の問題点. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
  - 17) 守屋友美, 松田和樹, 久保田友晶, 千野峰子, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 高源ゆみ, 青木正弘, 中林恭子, 岡本好雄, 下島圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 災害時の院内における血液製剤管理と供給体制. **第69回日本輸血・細胞治療学会総会** (2021年6月4日-6日, 東京 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
  - 18) 山本圭子, 田村豪良, 澤石由記夫, 岡本伸彦, 豊田敦, 菅野仁, 山本俊至. Inverted-duplication-deletionに不均衡転座がcapされた2症例における構造以上の切断点解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
  - 19) 田村豪良, 山本 (下島) 圭子, 谷ヶ崎博, 菅野仁, 岡本伸彦, 豊田敦, 山本俊至. ロングリード・シークエンスによる連続する2つの微細欠失の構造解析. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
  - 20) 中原衣里菜, 山本 (下島) 圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 森岡一朗, 山本俊至, 菅野仁. 先天性溶血性貧血診断における網羅的遺伝子検査の意義. **日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会** (2021年10月13日-16日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
  - 21) 田村豪良, 山本 (下島) 圭子, 山本俊至, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 岡部龍太, 亀井美智, 谷ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁. 網羅的遺伝子解析により診断された band4.2 異常症 (4.2Nippon) 2例の臨床的比較. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)) . (口演) .
  - 22) 中原衣里菜, 菅野仁, 山本俊至, 谷ヶ崎博, 森岡一朗. 臍帯血赤血球を用いた赤血球膜異常症のスクリーニング法. **第83回日本血液学会学術集会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)) . (口演) .
  - 23) 中原衣里菜, 山本 (下島) 圭子, 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 赤川浩之, 山本俊至, 丸義朗, 中村文彦, 谷ヶ崎博, 伊藤悦朗, 大賀正一, 菅野仁. Efficient Screening Tests and Gene Mutation Spectrum for Hereditary Stomatocytosis in Japan. **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)) . (ポスター) .
  - 24) Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Mori M, Okamoto Y, Saito M. K., Takata M. Discovery of a novel FA-like disorder Aldehyde Degradation Deficiency (ADD) Syndrome caused by ADH5/ALDH2 mutations. Understanding and treating hematopoietic failure and malignant predisposition in Fanconi anemia. **33rd Fanconi anemia Research Fund Scientific Symposium** (2021年7月16日, virtual events) .
  - 25) 岡本裕介, 牟安峰, 望月綾子, 勝木陽子, 高折晃史, 高田穰. (招待講演) SLFN11 promotes stalled fork degradation that underlies the phenotype in Fanconi anemia cells. **第16回血液**

- 学若手研究者勉強会（麒麟塾）（2021年6月19日，Web開催）。
- 26) 勝木陽子, 安倍昌子, Park SY, 吳文文, 矢部普正, 矢部みはる, van Attikum H, 中田慎一郎, 太田智彦, Seidman MM, Kim Y, 高田穰. (ワークショップ) RNF168は複製依存的DNAクロスリンク修復因子SLX4のユビキチン化経路を介したリクルートを制御する. **第44回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 27) 高田穰, Erin A, 小川みのり, 勝木陽子, 岡本祐介, Andres C, 望月綾子, 牟安峰. (ワークショップ) SLFN11 と SLFN ファミリー機能の統一的理解を目指して. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 28) 牟安峰, 平明日香, 丹羽明, 大澤光次郎, 森美奈子, 岡本裕介, 齋藤潤, 高田穰. (ワークショップ) 新規遺伝性骨髄不全症アルデヒド分解不全 (ADD) 症候群の発見: 代謝異常によって引き起こされるゲノム不安定性. **第 44 回日本分子生物学会年会** (2021年12月1日-3日, 横浜 (ハイブリッド開催)). (口演)。
- 29) Takata M. (invited lecture) SLFN11: a gene that links sensitivities to cancer chemotherapy and degradation of stalled replication forks. **Kyoto University-UCLA online seminar New developments in Cancer Research** (2022年3月23日, Web開催)。
- 30) Takata M. (invited, Keynote lecture) “Genome Action” Responses to replication stress and human disease mechanisms. **第 12 回群馬大学未来先端研究機構国際シンポジウム** (2022年3月1日-2日, 前橋 (ハイブリッド開催)).
- 31) Eguchi K, Ishimura M, Ohga S. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndromes in Japan. **2021 the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology Autumn Meeting** (2021年10月22日, Web開催)。
- 32) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファン/フルダラビンをを用いた非血縁者間骨髄移植. **小児造血幹細胞移植セミナー九州 2021** (2021年1月9日, 福岡 (Web開催)).
- 33) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y, Shiraishi A, Ohga S. The clinical expression and treatment of MALT1 deficiency due to a novel nonsense mutation. **The 83rd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)).
- 34) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 村松秀城, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症候群における造血細胞移植の課題-Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症. **第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2021年11月25日-27日, 大阪 (Web開催)).
- 35) Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, Hayashi Y. Cytokine Analysis in 154 Patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM-10 clinical study. **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)). (ポスター)。
- 36) Matsuo H, Yoshida K, Nannya Y, Ito Y, Saito S, Koga Y, Moritake H, Terui K, Kawaguchi K, Okamoto Y, Nakayama H, Kanno M, Hino M, Akane Y, Inoue A, Shimada A, Goto H, Ueno H, Takita J, Yamato G, Shiba N, Hayashi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Ogawa S, Adachi S. Clonal evolution pattern and prognostic significance of clonal architecture in KMT2A-rearranged acute myeloid 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)). (ポスター)。
- 37) 小林明恵, 大高龍星, 土岐力, 金崎里香, 高橋佑果, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 工藤耕, 佐々木伸也, 村松秀城, 原純一, 菅野仁, 照井君典, 伊藤悦朗. Dyserythropoietic anemia with an intronic *GATA1* splicing mutation in patients suspected to have DBA. **第 83 回日本血液学会学術総会** (2021年9月23日-25日, 仙台 (Web開催)).
- 38) 鈴木亘, 久保田美子, 金子桐子, 古山和道.

CLPX はタンパク質相互作用の調節を介して肝細胞におけるミトコンドリア  $\beta$  酸化を制御する。第 94 回日本生化学会大会 (2021 年 11 月 3 日-5 日, Web 開催)。

- 39) 金子桐子, 久保田美子, 鈴木亘, 古山和道. SLC25A38 遺伝子変異細胞の樹立。第 94 回日本生化学会大会 (2021 年 11 月 3 日-5 日, Web 開催)。
- 40) 久保田美子, 鈴木亘, 金子桐子, 古山和道. 非特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素のヘム依存的分解反応に関わる因子の同定。第 44 回日本分子生物学会年会 (2021 年 12 月 1 日-3 日, 横浜 (ハイブリッド開催))。
- 41) 溝口洋子, 谷千尋, 西村志帆, 松原啓子, 富岡啓太, 下村麻衣子, 中島祐子, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. The efficacy of continuous US evaluation for joint health in pediatric patients with hemophilia. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。
- 42) 郷田聡, 唐川修平, 早川誠一, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. Tregs abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。
- 43) 松村梨紗, 望月慎史, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 梶俊策, 清水順也, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. Successful bone marrow transplantation in a case with C1q deficiency associated with refractory SLE. 第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))。

#### 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