

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

### DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 伊藤悦朗（弘前大学大学院医学研究科地域医療学 特任教授）  
研究協力者 土岐 力（弘前大学大学院医学研究科小児科学 講師）  
神尾卓哉（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）  
佐藤知彦（弘前大学医学部附属病院小児科 助教）  
小林明恵（弘前大学医学部附属病院小児科 医員）

研究要旨：Diamond Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として23種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 遺伝子が同定されている。しかし、我が国のDBA患者の約40%は原因遺伝子が不明である。令和元年度～3年度の本研究期間内に新規症例の把握と検体収集を行い、臨床的にDBAと診断された53例中20例（38%）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、138例（56%）に原因となるRP遺伝子変異および3例（1.2%）に *GATA1* 遺伝子変異を見出した。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症例については、AMED 国土班で全ゲノムシーケンスを行うため、倫理申請書改訂を行い、両親の再同意取得を進めている。2000年～2018年の間に、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、27例が造血幹細胞移植を受けていたことが明らかになった。3年全生存率は95.2%、3年無治療生存率は88.4%と極めて治療成績が良好であり、骨髄破壊的前処置と強度減弱前処置の間で治療成績に有意差が認められなかった。また、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。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症例のWeb登録を開始した。これまでのデータをもとに、DBAの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂を行い、令和3年度に日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

#### A. 研究目的

Diamond-Blackfan 貧血（DBA）は、赤血球造血のみが障害される稀な先天性赤芽球癆である。原因遺伝子として23種類のリボソームタンパク

（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*EPO* 遺伝子が同定されているが、我が国のDBA患者の約半数は原因遺伝子が不明である。また、遺伝子診断により臨床診断が誤りであった症例が複数存在することが明らかとなった。本研究の目的は、これまでの研究を通じて確立した解析基盤を共有し、オミックス解析拠点（宮野班）、日本小児血液・がん学会の中央診断事業と疾患登録事業や原発性免疫不全班

とも連携し、正確な診断に基づいた新規症例の把握と検体収集を行うことである。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う。令和2～3年度は、データ収集と観察研究を継続し、正確な先天性骨髄不全症候群の実態把握を行い、より精度の高い疾患データベースの確立とエビデンスに基づいた診断基準、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

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

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

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に従い、弘前大学医学部の倫理委員会の承認を得て、患者および家族に十分な説明を行い文書による同意を得たのち、解析を行った。令和3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。

## C. 研究結果

令和元年度～3年度の本研究期間内に新規症例の把握と検体収集を行い、臨床的にDBAと診断された53例中20例 (38%) に既報の遺伝子変異 (*RPS19* 11例、*RPS26* 4例、*RPS17* 1例、*RPL5* 1例、*RPL11* 1例、*GATA1* 2例) 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、138例 (55%) に原因となるRP遺伝子変異および3例 (1.2%) に*GATA1*遺伝子変異を見出した。

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。同種造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた時の平均年齢は3.6歳で、HSCT後の平均経過観察期間は40ヶ月であった。幹細胞ソースは、骨髄血が25例 (HLA一致同胞  $n = 5$ 、HLA不一致血縁者  $n = 2$ 、HLA一致非血縁者  $n = 12$ 、HLA不一致非血縁者  $n = 6$ )、臍

帯血 (HLA不一致非血縁者) が2例であった。前処置は、骨髄破壊的 (MAC) が12例で、強度減弱 (RIC) が15であった。RICの内、ブスルファンを含むものは2例のみであった。移植を受けた27例全例で生着が得られ、25例は治療が不要となった。MACで移植を受けた3症例で、肝中心静脈閉塞症を合併した。3年全生存率 (OS) は95.2%、3年無治療生存率 (FFS) は88.4%と極めて治療成績は良好であった。さらに、MACとRICの間で治療成績に有意差を認めなかった。また、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。

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「先天性骨髄不全症レジストリ」の構築を進めるため、研究計画書を作成した。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を得た後、46施設の施設長から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。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、既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において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。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。

これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBAの診断基準、重症度分類、診療ガイドライン」の改訂を行い、令和3年度に日本小児血液・がん学会で承認を受けた。

## 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る。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については、AMED国土班と連携し、全ゲノムシーケンスを行う予定であり、新たな原因遺伝子の発見につながる事が期待される。

HSCTは、DBAの造血障害に対する唯一の根治療法である。しかし、DBA患者に対する最適の前処

置に関するデータはわずかしかない。我々は、MACあるいはRICでHSCTを受けたDBA症例の予後を後方視的に比較した。その結果、RICで行ったHSCTもDBAに対して有効であり、良好なOSとFFSが得られることが明らかとなった。また、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。

本邦のDBAの長期予後については、全体像がまだ明らかではない。難病プラットフォームを用いた「先天性骨髄不全症レジストリ」を利用することにより、長期予後を含めた精度の高いデータベースの構築が可能と思われる。

## E. 結論

DBAの遺伝子診断を進め、精度の高いDBAのデータベースが構築されてきた。難病プラットフォームの利用により、広く利用可能なデータベース構築が可能と思われる。本研究班の成果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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Ohtaka R, Toki T, Hara J, Muramatsu H, Kanezaki 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; 3:163–167. doi: 10.1002/jha2.374.
- 2) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki 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, Kanezaki 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) 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.
- 7) 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.
- 8) Ito E, Toki T, Kamio T, Terui K. New insights into inherited bone marrow failure syndrome. **Rinsho Ketsueki**. 2021;62(10):1455–1464. doi: 10.11406/rinketsu.62.1455. Review.

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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 Nov 1;43(8):e1173-e1176. doi: 10.1097/MPH.0000000000002085.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP,

- Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.
- 29) Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. **Cancer Sci.** 2019;110(10):3358-3367. doi: 10.1111/cas.14160.
- 30) Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K. Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy. **Cancer Med.** 2019;7(4):5274-5288. doi: 10.1002/cam4.2356.
- 31) Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub J, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi A, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu S, Vyas P, Heckl D, Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. **Cancer Cell.** 2019;36(2):123-138.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2019.06.007
- 32) Miura F, Shimada J, Kitagawa Y, Otani K, Sato T, Toki T, Takahashi T, Yonesaka S, Mizukami H, Ito E. MYH7 mutation identified by next-generation sequencing in three infant siblings with bi-ventricular noncompaction presenting with restrictive hemodynamics: A report of three siblings with a severe phenotype and poor prognosis. **J Cardiol Cases.** 2019;19(4):140-143. doi: 10.1016/j.jccase.2018.12.017.
- 33) Kohara H, Utsugisawa T, Sakamoto C, Hirose L, Ogawa Y, Ogura H, Sugawara A, Liao J, Aoki T, Iwasaki T, Asai T, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Abe T, Kurita R, Miyamoto S, Sakuma T, Shiba M, Yamamoto T, Ohga S, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Kojima S, Kanno H, Tani K. KLF1 mutation E325K induces cell cycle arrest in erythroid cells differentiated from congenital dyserythropoietic anemia patient-specific induced pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2019;73:25-37 2019;73:2.e8. doi: 10.1016/j.exphem.2019.03.001.
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) 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, 長崎 (Web 開催)). (口頭).
- 3) Taga T, Tanaka S, Terui K, Iwamoto S, Hiramatsu H, Miyamura T, Hashii Y, Hasegawa D, Moritake H, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Koh K, Hasegawa D, Hama A, M. Saito A, Adachi S, Tomizawa D. Post-induction minimal residual disease measured by flow cytometry and deep sequencing of mutant *GATA1* are both significant prognostic factors for children with myeloid leukemia and Down syndrome: a nationwide prospective study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019 年 12 月 7 日-10 日, 米国・オーランド). (ポスター).
- 4) Kudo K, Kanazaki R, Imamura M, Imai C, Irie M, Sasahara Y, Ando K, Kakuda H, Doi T, Kawaguchi H, Kudo K, Kanegane H, Toki T, Ito E.

*BRAF*<sup>V600E</sup>-POSITIVE PRECURSORS AS  
MOLECULAR MARKERS OF BONE  
MARROW INVOLVEMENT IN PEDIATRIC  
LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. **The  
35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Histiocyte Society**  
(2019年11月3日-5日, 米国・メンフィス).  
(ポスター) .

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし