

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。毎年、新知見を取りこみ、CDA の診療ガイドラインを追補修正している。

A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia（CDA：先天性赤血球産生異常性貧血）は先天的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しながら、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

臨床的にCDAと診断された12例についてエクソーム解析の結果と照合させて検討を行った。臨床的にCDAタイプ1と診断された3例では全例で*CDNA1* 遺伝子に変異が検出された。うち2例ではホモ変異がみられ、1例はコンパウンドヘテロ変異であった。臨床的にCDAタイプ2と診断された6例ではこのタイプに特徴的とされる*SEC23B*の変異はみられなかった。その代わりに1例においてグルコース-6-リン酸脱水酵素（*G6PD*）欠損症の責任遺伝子である*G6PD*の変異がみられ、他の1例において遺伝性球状赤血球症（HS）の責任遺伝子*SPTA1*（spectrin α 鎖）の変異がみられた。ともに先天性の溶血性貧血である。臨床的にCDAタイプ3と診断された1例では、このタイプに特徴的とされる*KIF23*の変異はみられず、またその他の変異もみられなかった。

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。新たな知見としては、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。同変異により網赤血球の成熟ができないことが推測され、同変異を導入したiPS細胞にて増血異常が再現された（Seu KG. *Am J Hum Genet* 2020; 107:1149-1156）。また、新たな治療として、Type I のCDAの患者7人（4歳から16歳）にペグインターフェロンアルファ2aを90-180 μ g/週1回で開始し、治療反応に準じて投与量を調整し、週1回投与を行うと

いう介入治療を行ったところ、5人で良好な反応があったことがイスラエルから報告された (Abu-Quider A. *Eur J Haematol* 2020;105:216-222)。

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、いまだに不明である。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。

本件研究の主要な目的である治療ガイドラインを作成しアップデートするため、今まで国内例のみならず、海外からの知見を積極的に取り込んできたが、今後も同様のアプローチを継続する必要がある。

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) 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.
 - 4) 真部淳. 遺伝子の異常1. 先天性血液疾患. *スタンダード検査血液学第4版* (日本検査血液学会編), 医歯薬出版 (東京), p414-417, 2021.
 - 5) 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*. 2020 Jul;61(7):1688-1694. doi: 10.1080/10428194.2020.1734595.
 - 6) 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. doi: 10.1111/ped.14116.
 - 7) 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. doi: 10.1111/ped.14116.
 - 8) 真部淳. 小児における生殖細胞系列の遺伝子検索の問題点. *臨床血液* 2020;61(6):682-686.
- ##### 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, アトランタ・米国 (ハイブリット開催)) .

- 2) Hama A, Ito M, Hasegawa D, Nozawa K, Muramatsu H, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Manabe A, Kojima S. Clinical and laboratory findings of atypical chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia in Japanese children. **第61回日本小児血液・がん学会** (2019年11月14日-16日, 広島) .
- 3) 水城和義, 平林真介, 長谷川大輔, 山本俊亮, 山本薫, 足洗美穂, 小野林太郎, 細谷要介, 鈴木美慧, 松本公宏, 川口裕之, 真部淳. Germline GATA2変位を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) の1例. 53変異と造血器腫瘍. **第11回日本血液学会関東甲信越地方会** (2019年7月27日, 日光) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし