

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班

## 先天性角化不全症の診断基準の作成

研究分担者 村松秀城 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学  
研究協力者 津村悠介 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学  
研究協力者 若松 学 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学  
研究協力者 今屋雅之 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

### 研究要旨

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究にあたり先天性角化不全症（DC; Dyskeratosis congenita）を担当した。DCは、テロメア長維持に關与する遺伝子群の変異により発症し、爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を3徴とする先天性造血不全症候群の一つである。

近年の遺伝子診断技術の向上などを考慮し、国内外の文献的知見をまとめた上で、我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療基準を作成した。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症候群の一つである、先天性角化不全症の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン作成することが目的である。

### B. 研究方法

DCに関する国内外の文献的知見をまとめた上で、我が国のDC患者に対し現時点で最も推奨されると思われる診療基準を作成し、フォローアップの指針についても記載した。

### C. 研究結果

DCの診断基準につき表1のように作成した。

表1. 古典的先天性角化不全症の臨床症状と診断基準

<b>A. 骨髄不全症</b> 一系統異常の血球減少と骨髄低形成を認める
<b>B. 大症状（皮膚・粘膜所見）</b> 1. 網状色素沈着 2. 爪の萎縮 3. 口腔粘膜白斑症
<b>C. 小症状（その他の身体所見）</b> 1. 頭髪の喪失、白髪 2. 歯牙の異常 3. 肺病変 4. 低身長、発育遅延 5. 肝障害 6. 食道狭窄 7. 悪性腫瘍 8. 小頭症、小脳低形成 9. 小脳失調 10. 骨粗鬆症
<b>D. 原因となる遺伝子変異を有する</b> DKC1, TERT, TERC, RTEL1, NOP10, TINP2, CTC1, NHP2, WRAP53, ACD, PARN, NPM1

狭義の先天性角化不全症は以下のいずれの場合に診断する。

- 骨髄不全および1つ以上の大症状と2つ以上の小症状を満たす。
- 原因となる遺伝子変異を有しており、骨髄不全あるいは1つ以上の大症状あるいは2つ以上の小症状を満たす。

### D. 考察

爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着などの身体的特徴、汎血球減少がそろっている典型例の診断は比較的容易であると考えられる。一方で、実際には、これらの身体異常がそろわない不全型先天性角化不全症についての診断は臨床症状のみからでは困難である。

Flow-FISH法によるテロメア長の測定と次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析を組み合わせていることが、DCの正確な診断に寄与すると考えられる。

### E. 結論

先天性角化不全症の診断基準を作成した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb 13;e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. Online ahead of print.

2) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Ya

mamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaaya M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y. Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort. *Am J Hematol*. 2023 Feb 5. doi: 10.1002/ajh.26874. Online ahead of print.

3) Maemura R, Wakamatsu M, Matsumoto K, Sakaguchi H, Yoshida N, Hama A, Yoshida T, Miwata S, Kitazawa H, Narita K, Kataoka S, Ichikawa D, Hamada M, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishikawa E, Narita A, Okuno Y, Nishio N, Kato K, Kojima S, Morita K, Muramatsu H, Takahashi Y. Clinical Impact of Melphalan Pharmacokinetics on Transplantation Outcomes in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cell Transplant*. 2022 Jan-Dec;31:9636897221143364. doi: 10.1177/09636897221143364.

4) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.

5) 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 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374.

6) Miyagishima M, Hamada M, Hirayama Y, Muramatsu H, Tainaka T, Shiota C, Hinoki A, Imaizumi T, Nakatochi M, Kamei M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Kojima S, Yoshiyuki Takahashi. Risk factors for unplanned removal of central venous catheters in hospitalized children with hematological and oncological disorders. *Int J Hematol*. 2022 Aug;116(2):288-294. doi: 10.1007/s12185-022-03346-4.

## 2. 学会発表

1) 片岡伸介、若松学、村松秀城、高橋義行. 自己炎症性疾患に対する造血幹細胞移植. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会 (共催シンポジウム). 2023/2/11-12、東京、国内、口演.

2) 若松学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、前村 遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、西尾信博、高橋義行. 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の1例. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2023/2/11-12、東京、国内、口演.

3) 津村悠介、若松学、山下大紀、佐治木大知、前村 遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、村松秀城、高橋義行. 小児血液・腫瘍患者における非結核性抗酸菌感染症についての後方視的全国調査. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 2022/11/25-27. 東京、国内、口演.

4) 若松学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、前村 遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、西尾信博、高橋義行. 重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数変化を伴うTREC異常値の3例. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会. 2022/11/25-27. 東京、国内、口演.

5) 若松学、村松秀城、山下大紀、佐治木大知、前村 遼、津村悠介、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、西尾信博、高橋義行. 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例. 2023/2/10-12. 名古屋、国内、口演.

6) 山森彩子、濱田太立、村松秀城、佐治木大知、津村悠介、前村 遼、今屋雅之、若松学、谷口理恵子、片岡伸介、成田敦、西尾信博、奥野友介、小島勢二、高橋義行. 小児骨髄不全コホートにおいてFPD-MMが疑われた<I>RUNX1</I>バリエント患者9名. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

7) Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Hironori Sato, Yusuke Okuno, Masaki Ishikawa, Daisuke Nakajima, Ryo Konno, Yusuke Kawashima, Osamu Ohara, Yoshiyuki Takahashi.

遺伝性骨髄不全症候群に対するプロテオミクス解析による診断検査. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

8) Ryo Maemura, Manabu Wakamatsu, Daichi Sajiki, Yusuke Tsumura, Ayako Yamamori, Masayuki Imaya, Kotaro Narita, Shinsuke Kataoka, Rieko Taniguchi, Atsushi Narita, Yusuke Okuno, Nobuhiro Nishio, Seiji Kojima, Hidaki Muramatsu, Yoshiyuki Takahashi. メルファランの薬物動態が小児の造血幹細胞移植成績に与える影響. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

9) 村松秀城. 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング. 2022/10/14-16. 福岡、国内、口演.

10) 津村悠介、若松 学、山下大紀、佐治木大知、前村 遼、山森彩子、今屋雅之、成田幸太郎、谷口理恵子、片岡伸介、成田 敦、西尾信博、村松秀城、高橋義行. 全エクソーム解析によって診断したALPS-phenotypeを有する10q23欠失症候群. 2022/10/14-16. 福岡、国内、ポスター.

11) 山下大紀、村松秀城、佐治木大知、前村 遼、津村悠介、今屋雅之、山森彩子、若松 学、片岡伸介、濱田太立、谷口理恵子、川島 希、西川英里、成田 敦、奥野友介、西尾信博、小島大英、中島葉子、柘植郁哉、中村富美子、酒井好美、伊藤哲哉、高橋義行. 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングにより診断した重症複合免疫不全症に対する臍帯血移植. 2022/10/14-16. 福岡、国内、ポスター.

12) Atsushi Narita. Investigation of telomere length shortening in pediatric aplastic anemia and congenital bone marrow failure. The 6th Annual International Congress of Blood and Marrow Transplantation (ICBMT 2022). 2022/9/1-3. 釜山(韓国)、国際、口演.

13) 若松 学、村松秀城、小島大英、奥野友介、片岡伸介、中島葉子、柘植郁哉、中村富美子、酒井好美、伊藤哲哉、高橋義行. TREC新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数異常を伴うTREC低値例. 第13回東海信州免疫不

全症研究. 2022/7/2. 名古屋、国内、口演.

14) 片岡伸介、佐治木大知、津村悠介、前村 遼、今屋雅之、山森彩子、若松 学、谷口理恵子、濱田太立、川島 希、成田 敦、村松秀城、西尾信博、高橋義行. 小児・AYA世代患者における妊孕性温存療法の現状と課題. 2022/5/12-14. 横浜、国内、口演.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし