

## 遺伝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：主要な遺伝性骨髄不全症（IBMFS）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（CSA）、先天性赤血球形成異常症（CDA）、シュワッハマン・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、14例が新規登録され、2例（14%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに263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、143例（54.4%）に原因となるRP遺伝子およびGATA1遺伝子の変異を見出した。ターゲットシーケンスあるいは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DBAの検体（29トリオ検体を含む31症例93検体）を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。輸血依存となった6名のDBA患者と1名のGATA1関連溶血性貧血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名が初回移植で生着し、2名が急性期・慢性期合併症により生着不全となり、再移植により生着を得た。全例生存し、悪性腫瘍など晩期合併症を発症した症例はなかった。原因遺伝子が不明であるCSA症例のエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。CSAの原因遺伝子としてALAS2が最も多いが、免疫沈降法と質量分析を組み合わせた方法により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質としてHSPA9を同定し、その結合がALAS2タンパク質の細胞内における安定化に寄与する可能性を見出した。HLA適合ドナーがないFA患者に両親からのHLAハプロ一致移植が検討されるが、近年主流となっているPT-CY法は、アルキル化剤の総量に制限のあるFAでは減量が必要で有効性に疑問が生じている。GVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFを組み合わせ、3例のFA患者にハプロ一致移植を施行した。全例が生着し、急性および慢性GVHDは制御可能で生存しており、PT-CY法なしでのハプロ一致移植が可能であることが示された。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MDM4変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていないDC 5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症例に対してMDM4変異を検索したが、変異は認められなかった。CHAを正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャシーケンス（TCS）検査法を開発し、脱水型遺伝性有口赤血球症（DHS）患者を対象にした変異解析を行った。2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析したところ、12家系には、PIEZO1またはKCNN4の病原性バリエントを同定した。10家系に7種類のヘテロ接合PIEZO1バリエント（1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異）を同定した。その中で、2つのバリエント（p.A427\_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T）は新規変異であった。ヘテロ接合型KCNN4バリエントは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病因遺伝子変異として同定された。本年度は血液疾患182例に対して、ターゲットシーケンスを実施し、FA13例、CHA12例、DC5例、DBA3例を遺伝子診断した。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「遺伝性骨髄不全症候群のレジストリ」の構築を進め、DBA症例を中心にWeb登録を進めた。

#### 【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：東海大学医学部医学科客員教授  
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特任教授  
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：日本医科大学大学院教授  
神尾卓哉：弘前大学医学部附属病院助教  
小林明恵：弘前大学大学院医学研究科助教

#### 【研究協力者氏名】

土岐 力：弘前大学大学院医学研究科講師  
佐藤知彦：弘前大学医学部附属病院助教  
檜澤大樹：東京女子医科大学医学部准教授  
山本（下島）圭子：東京女子医科大学医学部講師  
小倉浩美：東京女子医科大学医学部非常勤講師  
青木貴子 東京女子医科大学病院臨床検査技師  
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  
足立俊一：九州大学大学院医学研究院博士課程  
白山理恵：産業医科大学小児科学教室修練指導医

#### A. 研究目的

主要な遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) 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 (CSA)、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 (SCN) の7疾患がある。本研究の対象疾患は、上述の7疾患に加え、IBMFS と鑑別診断が難しい先天性溶血性貧血 (CHA) の8疾患である。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。本研究申請では、「原発

性免疫不全研究班」とも連携し、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。これまでの班研究により、DBA の新規原因遺伝子を同定し、その近縁疾患の中に、がん抑制遺伝子 *TP53* の活性化変異が原因で起こる「新たな IBMFS」を発見した。さらに、二つのフォールムアルデヒド解毒酵素 ADH5 と ALDH2 が同時に欠損する FA に類似した「新たな IBMFS」である Aldehyde Degradation Deficiency 症候群を発見した。しかし、DBA などでは、まだ40%で原因遺伝子が不明である。このため、AMED の全ゲノム解析拠点 (国土班)、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。先行研究 (伊藤班) により、「難病プラットフォーム (AMED 松田班)」を用いた公的「IBMFS レジストリ」が令和3年度に初めて確立された。令和4年度は、先行班研究を発展させ、患者数の最も多い DBA 症例から登録を進め、診療ガイドラインの改訂を行う。なお、次世代の研究者を育成するため、若手や女性研究者を分担研究者として研究班に積極的に参加させる。

#### 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遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) 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・大賀)、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。研究代表者 (伊藤) が、DBA の研究を担当するとともに研究全体を統括する。令和4年度は、「難病プラットフォーム (AMED 松田班)」を用いた公的「IBMFS レジストリ」に患者数の最も多い DBA 症例から登録を進め、診療ガイドラインの小改訂を行う。令和5年度は、各疾患の重症度分類の改訂を行う。令和6年度には各疾患の診断基準と診療ガイドラインの改訂を行う。以下に、具体的な研究計画及び方法を述べる。

## 令和4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)を用いて構築した「IBMFSレジストリ」に、疾患数の最も多いDBA症例から登録を進める(伊藤、照井、神尾、小林(明))。

### 2) 疫学調査

令和4年度は、IBMFS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(正)、菅野、照井、神尾)。

### 3) 中央診断

IBMFS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。IBMFSが強く疑われる場合は各疾患拠点でさらに詳細な解析を行う(DBA(伊藤)、CSA(張替)、FA(矢部・高田)、CDA(高橋・真部)、DC(高橋、山口)、SDS(渡邊)、SCN(小林(正))、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)。DKC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、全ゲノム解析拠点で、全ゲノ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診療ガイドラインの改訂を行う。なお、策定される診療ガイドラインは、造血幹細胞移植のプロトコ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(正)、高橋、照井)。

## 令和5~6年度

1) から5)を継続する。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、令和5年度はより各疾患の重症度分類の改訂を行い、令和6年度は診断基準と診療ガイドラインの改訂を行う。(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を守秘を厳守し、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、京都大学医学部の「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、19例の登録を行った。

### 2) 遺伝子診断

#### a. DBA

新規症例14名の遺伝子診断を行い、7例で既知の原因遺伝子(*RPS19* 1例、*RPS26* 1例)を同定した。これまでに263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、143例(54.4%)となった。本年度は、ターゲットシーケンスあるいは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のうち、再同意が得られた検体(29トリオ検体を含む31症例93検体)を国土班に依頼して全ゲノムシーケンスを行った。このうち、16症例のシー

クエンセンスデータが返却され、現在、データを解析中である。

#### b. FA

再生不良性貧血症例で、2回の染色体脆弱試験にて脆弱性が検出されないにもかかわらずターゲットシーケンスでFANCGの2箇所の変異を検出された症例について依頼を受け、ゲノムからのPCRとサンガーシーケンスによる確定を行った。PCR産物を制限酵素によってカットしてシーケンスすることにより、二箇所のFANCG変異が別々の染色体由来であることが示唆された。さらに、両親のゲノムを調べることにより、2つのFANCG変異がそれぞれの親から遺伝していることが確認され、この症例においては、FANCGの2つのアレルにそれぞれ変異が存在し、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。

#### c. CSA

症例は1歳男児、家族歴なし。出生時より重症の小球性貧血、骨髓環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうちALAS2及びSLC25A38の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含めエクソーム解析を行った結果、本邦では報告のないHSPA9遺伝子の変異が認められた。最終的に、HSPA9が原因遺伝子と結論し論文発表を行った。

CSAの原因遺伝子として様々な遺伝子の変異が報告されているが、本邦で最も多く同定されているのはALAS2の変異である。さらに、ALAS2タンパク質の機能を抑制する分子が同定できれば、遺伝性鉄芽球性貧血の新たな原因を同定することができる。そこで、我々はALAS2タンパク質と結合してその機能を調節する分子を同定することを目的にALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質の同定を試みた。ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質として様々なタンパク質を同定した。その中にCSAの原因遺伝子として既に報告されていたミトコンドリアマトリクスに局在するシャペロンタンパク質であるHSPA9が含まれていた。このため、ALAS2タンパク質の安定化にHSPA9が関与する可能性について、さらに検討を行った。HSPA9の発現を特異的に抑制するsiRNAを用いてHSPA9の発現量が成熟型ALAS2Fタンパク質

の細胞内の半減期に影響を与えるか否かを調べたところ、HSPA9の発現の抑制により、ALAS2Fタンパク質の半減期も短縮していた。また、HSPA9の特異的な阻害剤を用いてHSPA9の機能を抑制した場合も、ALAS2Fタンパク質の発現量が低下することが明らかになった。これらの結果から、HSPA9の発現量の低下や機能の抑制はALAS2タンパク質の細胞内における分解を促進する可能性が高いことが明らかとなった。

#### d. CDA

CDAが疑われる症例の相談に対し、遺伝子検査を推奨するなどの対応を行った。

#### e. DC

最近、DCの新規原因遺伝子変異としてテロメア代謝に関与するp53の抑制因子であるMDM4の変異が報告された。DC 5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症例に対してMDM4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様々であり、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。膵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、今のところこれらの遺伝子変異は同定されていない。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。

#### g. SCN

遺伝子解析が施行されている症例の集計から、本邦のSCNは主としてELANE変異 (SCN1) とHAX1変異 (SCN3) に限定されていたが、G6PC3欠損症 (SCN4) の本邦例も報告された。常染色体性優性遺伝形式をとるSCN1 (ELANE遺伝子のヘテロ接合性変異) が最も頻度が高く、75~80%を占めている。HAX1異常によるSCN3はKostmann病と呼ばれ、全例がHAX1遺伝子のホモ接合性変異か複合ヘテロ接合性変異で、常染色体性劣性遺伝形式をとる。その頻度は約15%である。その他のSCN2, SCN4, SCN5の頻度は明らかではないが、非常に稀と思われる。2017年に新たに同定されたSRP54変異による先天性好中球減少症は、フランスではSCN1に続く頻度で存在していることが報告され、その後欧米、本邦でも報告が続いている。

#### h. CHA

CHAを正確かつ包括的に診断するためのターゲットキャプチャーシークエンス (TCS) 検査法を開発し、脱水性遺伝性有口赤血球症 (DHS) 患者を対象にした変異解析を行った。2015年4月から2021年6月の間に、DHSが疑われた日本人20家系を解析した。調査した20家系のうち12家系には、ACMG/AMP ガイドラインに従って、PIEZO1またはKCNN4の病原性または病原性の可能性が高いバリエーションを持っていることが示された (診断率 60%)。すべてのバリエーションは、サンガー法による塩基配列決定により確認できた。10家系に7種類のヘテロ接合PIEZO1バリエーション (1つの挿入、5つのミスセンス、および1つのフレーム内重複変異) を同定した。その中で、2つのバリエーション (p.A427\_L428insGMDQSYVCAおよびp.K2323T) は新規変異であり、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) およびgnomAD (<http://www.gnomad-sg.org/>) に掲載されていなかった。一症例で同定されたp.A1457Vバリエーションについては、dbSNP データベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) に含まれていたが (ID=rs532444891) 日本人集団におけるマイナー

アレル頻度は0.00155であり、一般集団では非常に稀であることが明らかになった。ヘテロ接合型KCNN4バリエーションは、2家系で同定された。p.R352Hは既報告の変異で、p.A279Tが新規病変遺伝子変異として同定された。

#### 3) 治療法の改善

##### a) DBA

RPS19もしくはRPS26遺伝子ヘテロ接合性variantを同定したDBA6名、GATA1遺伝子にヘミ接合性variantを同定したGATA1関連先天性貧血2名およびSPTA1遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定した遺伝性球状赤血球症1名を解析対象患者とした。

DBAの6名 (男性: 3名、女性: 3名) は、ステロイド治療に応答もしくは抵抗性となり、輸血依存となったため全例造血細胞移植を施行した。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座不一致が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。全例初回移植では用量調整BUを前処置とし、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。GradeIII以上の急性GVHDを発症した症例はなかったが、完全キメラを得た1名で移植後難治性免疫性血球減少症と慢性GVHD (難治性下痢症) を発症した。免疫性血球減少症のコントロールがつかず、二次性生着不全となり、初回移植後23か月後にHLA一致同胞から再度骨髄移植を施行した。移植後1か月経過し、完全キメラを得て、現在経過観察中である。移植後観察期間の中央値は60.5か月 (範囲: 24-89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。

GATA1関連先天性貧血と診断した2名の病型は、赤芽球癆 (RCA) が1名、溶血性貧血が1名であった。RCAと診断した1名は、1歳時に正球性貧血を指摘され、遺伝子検査でGATA1 splice site variant

(c.218\_220delinsATTGA) を同定した。ステロイド加療への反応は良好で、間欠的なステロイド加療で輸血依存なく、成長障害など有害事象もなく経過している。溶血性貧血と診断した1名は、新生児貧血を認め、当初はRCAと診断され赤血球輸血で経過をみられたが、2歳以降自然に輸血依存から脱却し経過観察された。20歳時に溶血性貧血の進行により再度赤血球輸血依存となり、この際に赤血球アデノシンデアミナーゼ活性上昇と新規の*GATA1* variant (c.920G>A, p.R307H) を同定された。22歳以降は頻回の赤血球輸血を要したため、造血細胞移植適応と判断した。赤芽球形成過多に対するpreconditioningとしてHydroxyureaを併用し、24歳時にHLA一致同胞より用量調整BU (cumulative AUC 75 mg/L×hr) を用いて骨髄移植を行った。移植後3年経ち、輸血依存や重篤な移植後合併症なく経過している。

*SPTA1* 遺伝子異常による重症遺伝性球状赤血球症と診断した1名は、新生児期より溶血性貧血を認め、赤血球輸血依存となった。3歳時に脾臓摘出術を施行し、赤血球輸血頻度は減少したものの、Hb 6.5-7 g/dLで経過し、貧血症状が出現した。10歳時に小型赤血球、EMA結合能低下、赤血球浸透圧脆弱性試験陽性、還元型グルタチオン高値であり、*SPTA1* 遺伝子に複合ヘテロ接合性variants (c.6516G>A, p.W2172X/c.6839A>G, p.Y2280C) を同定し、溶血性貧血を示す同胞も同variantsを有していたことから確定診断とした。脾摘後も赤血球輸血依存であり、造血細胞移植の適応と判断し、非血縁者間骨髄移植を計画中である。

#### b) FA

FAの治療として造血細胞移植 (HSCT) は重要であるが、HLA適合ドナーが得られない場合のハプロ一致移植におけるGVHD予防法は確立されていない。FA患者はアルキル化剤に感受性が高く通常のPT-CY法を応用するのは難しい。このため、重症骨髄不全あるいは輸血依存のFAに対するハプロ一致移植において、移植前処置は既に確立した非血縁移植と同じくし、GVHD予防法として従来HLA1抗原以上不一致移植で用いてきた短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを試みた。

対象は3例のFA患者で、移植時年齢は16歳、10歳、7歳、男性2例、女性1例であった。FA相補群はA群が2例、他の1例は検査中である。病期はRCC/RCMD

が2例、SAAが1例であった。輸血状況は赤血球/血小板がそれぞれ100回以上/100回以上、12回/7回、0回/2週毎であった。ドナーはいずれもHLA-A,B,DRB1不一致で母が1例、父が2例であった。移植細胞はいずれも骨髄で、有核細胞数はそれぞれ $1.37 \times 10^8/\text{kg}$  (血漿除去後)、 $0.81 \times 10^8/\text{kg}$  (赤血球除去後)、 $3.77 \times 10^8/\text{kg}$  (赤血球除去後)、CD34陽性細胞数はそれぞれ $0.36 \times 10^6/\text{kg}$  (血漿除去後)、 $3.09 \times 10^6/\text{kg}$  (赤血球除去後)、 $8.39 \times 10^6/\text{kg}$  (赤血球除去後)であった。生着は全例で得られ、好中球500個/ $\mu\text{L}$ 以上に到達した日はそれぞれ19日、14日、10日であった。Short-tandem repeat (STR) 法によるドナーキメリズムは移植後28日の骨髄細胞でそれぞれ100%、95.5%、100%であった。急性GVHDはgrade 0、grade I、grade IIIがそれぞれ1例で、grade IIIの1例では治療としてPSL、MTX、ATGを投与し、MSCを3回のみ追加し、全身状態の低下なく制御された。慢性GVHDの合併はなく、全例が移植後1~21年に渡って生存している。

#### 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、長期予後についても、全体像が明らかではない。AMED國土班により、全ゲノムシーケンシング (WGS) が可能となったため、再同意が得られた検体を両親の検体とともにトリオ検体でWGS解析を行う予定である。これにより、ターゲットシーケンシングやエクソームシーケンシングでは同定できなかった構造異常などのゲノム異常が明らかとなり、さらに約10%のDBAで原因遺伝子同定が期待できる。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。今回、用量調整BUを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、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BUは許容可能な前処置法と考えられた。一方で、SOS合併例に一次性生着不全、難治性免疫性血球減少症合併例に二次性生着不全を認めた。急性期・慢性期の合併症リスクを集積し、個々の状態に応じた前処置法を選択する必要がある。

GATA1は、種々の遺伝子の転写制御因子のため、赤芽球癆、赤血球形成異常性貧血、溶血性貧血など様々な病型をとる。血液学的根治療法として造血細胞移植は有用だが、自然軽快や病型が変化する症例、ステロイドが有効な症例もあり、移植適応は慎重に判断する必要がある。至適な治療選択を行うためにもgenotype-phenotypeに関する知見の集積が望まれる。今回、新規に同定されたGATA1関連溶血性貧血の1名に用量調整BUを用いた骨髄移植を施行した。同疾患に対する造血細胞移植例の報告はなく、拒絶リスク低減のためのHydroxyureaの有効性を含め移植適応と前処置法についての更なる検討が必要である。

FAに対するハブロー致移植におけるGVHD予防法として、T細胞除去 (Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 571-6) やPT-CY (Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 310-7) などが報告されている。前者は急性GVHDの予防効果は良好であるものの、1次生着不全が12例中3例と多く、晩期拒絶もあって無イベント生存率は67%にとどまっている。後者ではFA患者のCY耐用量を考慮して移植後CY投与量を25mg/kg×2に減量しており、12例中9例がgrade II以上の急性GVHDを、10例が慢性GVHDを合併しており、その後ATGを追加することでGVHD制御の改善を得ている。ドナー由来のT細胞のCYに対する感受性はFA患者より低いいため、減量したCYではGVHD予防効果が不十分であったと考えられる。

本研究ではGVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを用いたが、GVHDの抑制効果はほぼ良好で、1例がgrade IIIの急性GVHDと判断されたが、下痢がstage 2+に至った期間は僅かであり、全身状態も保たれ、MSCの投与も3回のみであった。本例では移植細胞数が通常の3倍を超えており、T細胞の移入量が多かったことが急性GVHDの誘因となった可能性が考えられる。他の移植関連合併症としては、2例で敗血症を合併したがCRPのピークは10mg/dL未満で重篤に至らず、真菌感染症ではβ-D-glucanの上昇のみ、ウイルス感染ではCMV、EBVの再活性化のみで、いずれも臨床症状は伴わなかった。

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べきである。そのため

には、研究の継続性が重要であり、来年度にむけて研究メンバーの更新が必要と考える。また、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。

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計29例登録され、うち69%と大多数はALAS2の異常を認めた。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欠損のみであった。今回、HSPA9変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに同定・報告した。本研究成果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与しうると考えられる。

以前の報告では、HSPA9の変異は鉄-硫黄クラスターの合成を阻害し、iron-regulatory protein 1 (IRP1) のALAS2 mRNAの5'非翻訳領域に存在するiron responsive element (IRE) への結合を促進することによりALAS2タンパク質の翻訳を阻害することがCSAの発症原因であるとされていた。実際、IREを欠失した変異型mRNAからのALAS2タンパク質の発現は野生型mRNAから発現するそれよりも多いことから、IRP-IREによるタンパク質の発現制御もALAS2の発現においては重要な役割を果たすものと推察される。我々の研究結果は、それに加えて、HSPA9がALAS2タンパク質と直接結合して安定化することが正常なALAS2タンパク質の機能を維持するために重要であることを示唆するものと考えている。一方で、今回の我々の研究は線維芽細胞を用いた検討にとどまっており、今後、赤芽球系細胞を用いた検討も必要であると考えている。

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喜ばしいことである。一方、以前の cohorts (Hamada M, et al, IJH, 2018) で発表したように、CDAの診断が不確実な症例も多く、臨床的診断例に対する遺伝子検査を行うとともに、網羅的な遺伝子検査を迅速行うシステムの確立が重要である。

DCの新規原因遺伝子変異であるMDM4変異に関して変異解析をしたが、本邦の原因遺伝子が同定されていないDC症例、免疫抑制療法の効果が得られない再生不良性貧血、家族歴のある骨髄不全症症例では認められなかった。今後症例数を増やして解析を継続する。

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 Hematol 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、白血化につながりうる。Single cell解析で、EIF6変異とTP53変異は共存せず、AML細胞では、TP53の両アリルに異常があることが報告された（Kennedy AL, et al. Nat Commun 2021）。

SCNの現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。適切なドナーがいる場合には骨髄非破壊の前処置での移植が推奨されるが、生着不全には注意が必要である。MDS/AMLへ移行後は造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、予後は不良となる。SCNIRの最近の報告から、670例の先天性好中球減少症において、127例（19.0%）に造血幹細胞移植が施行されている。127例中AMLが58例、CMLが1例、好中球減少時が68例の割合である。MDS/AMLに進展した症例は77例（11.3%）で、化学療法だけで治療された18例は全例死亡。化学療法と移植を施行した59例では23例（39.0%）が生存しているが、残りの36例は死亡している。この結果からもMDS/AML進展例は移植が必須であるが、予後は不良といえる。

EBMTが1990年から2012年までの、136例のSCNの移植成績を報告している。3年生存率は82%で、HLA一致の血縁と非血縁で10歳以下の年齢、2008年以降での移植が最も良い成績である。フランスのグループの解析においても、CSF3に反応の悪い例においては低年齢で早期に移植を行うことで良い成績が報告されている。我々の施設では免疫抑制を強化した前処置を用いることで、血縁、非血縁とも1抗原ミスマッチまで、100%の生存率を得ている（未発表データ）。これらの成績から、CSF3に反応しない例、感染症コントロールに高用量のCSF3を要する症例は早期の移植が推奨されるが、CSF3の長期投与を考慮すると、どの時期の移植が推奨されるか、その判断は難しいと思われる。

SCN1 が好中球エラスターゼの機能異常と考えられることから、低分子タンパク化合物の好中球エラスターゼ阻害薬、sivelestat sodium hydrate の効果が細胞株で検討された。酵素活性を阻害することで、細胞死の抑制が顕著となり、好中球系の生存延長には有効であることが示された。その他、変異に特異的に作用するエラスターゼ阻害薬が数種類、iPS細胞を標的として検討され、一部の細胞膜通過性を有する阻害薬（MK0339）の好中球生存の延長と分化障害の回復作用を認めていることから、将来治療薬として期待されている。

近年の遺伝子編集技術の進歩は目覚ましく、すでに in vitro では患者由来 iPS 細胞や ELANE 変異を有した iPS 細胞に対して CRISPR/Cas9 による遺伝子修復ならびに骨髄顆粒球系細胞の分化障害の回復が示されている。造血幹細胞レベルあるいは骨髄系の前駆細胞レベルでの遺伝子編集技術が臨床応用されるときには有望な治療技術であろう。

この研究では、DHS の疑いのある 12 症例のうち、10 症例（83%）が PIEZO1 バリエントを有していた。10 症例のうち 4 人（40%）には p.L2495\_E2496dup が同定されたが、この変異は日本人以外にも繰り返し同定される変異であった。p.L2495\_E2496dup は、 $\alpha 2$  および  $\alpha 3$  細胞内 COOH 末端ドメインの接合部に位置し、イオンチャネルの細孔形成に関与すると予測されていて、変異により親水性に変化を引き起こす可能性が示唆された。先行研究では、DHS の 64 家系からの 126 名の被験者を後方視的に検討することで、19 家系が PIEZO1 バリエントを示し、19 家系のうちの 10 家系（53%）が p.L2495\_E2496dup を有していた。他の PIEZO1 バリエント（p.V598M、p.T2014I、p.R2488Q）は日本人集団で最初に特定され、そのうちの 2 つ（p.V598M および p.T2014I）は複数の家系で同定されている。PIEZO1 は、機械的刺激をカルシウム流入に変換する機械刺激感受性イオンチャネルをコードし、DHS1 関連 PIEZO1 バリエントの機能研究では、部分的な機能獲得表現型が示され、多くの変異体がチャネルの不活性化の遅延を示した。

DHS 患者は多くの場合、ほとんど症状を伴わずに溶血が完全または部分的に代償されているが、輸血をしていない患者や散発的な輸血のみを行っている患者であっても、鉄過剰症は普遍的な所見



であり、これは進行性の臓器損傷を引き起こす。診断時のフェリチンレベルが患者の年齢と相関していることが以前に報告されたが、本研究でも *PIEZO1* 変異を有する患者は8歳の小児例を除いてフェリチン値の上昇を示した。Maらは、マウスにおける機能獲得 *PIEZO1* 対立遺伝子の構成的な発現、あるいはマクロファージにおける発現が鉄調節因子ヘプシジンのレベルを低下して鉄過剰を引き起こすことを示した。すなわち、*PIEZO1* がマクロファージの食食活性とそれに続く赤血球代謝回転の重要な調節因子であることを示した。彼らの発見は、*DHS1* 患者の高フェリチン血症を治療するための新しい端緒になる可能性があると考えられた。

一方、*KCNN4* は  $Ca^{2+}$ 活性化  $K^{+}$ チャネルをエンコードする。*KCNN4* は炎症性腸疾患、クローン病、アルツハイマー病などのいくつかの疾患と関連していると報告されているが、今のところ *KCNN4* の生殖細胞系列の病原性バリエーションは、*DHS2* との関連のみが示されている。現在までに、10種類の *KCNN4* バリエーション (p.V222L, p.V282M, p.V282E, p.S314P, p.A322V, p.H328R, p.H340R, p.H340N, p.R352H, p.V369\_Lys373del) が *DHS2* 患者で報告されている。その中で、本研究で同定された p.R352H は繰り返し同定されている。本研究で新規に同定された p.A279T は、既報告の p.V282M と p.V282E の近傍に生じた変異であるが、*KCNN4* の231番目から289番目のアミノ酸は2ポアカリウムチャネルドメインを形成し、304番目から377番目のアミノ酸はカルモジュリン結合ドメインを形成する。これらの領域は高度に保存されており、*KCNN4* で重要な役割を果たしている。*KCNN4* 変異を持つ患者赤血球では、チャネルコンダクタンスが増加すると考えられた。カリウムチャネル機能亢進につながるにもかかわらず、*KCNN4* の機能獲得はRBC脱水と体系的に関連しておらず、現在までにルーチンの血液検査では *DHS* を明確に診断できていない。

*DHS* を *HS* と鑑別診断することは極めて重要である。血栓症のリスクを悪化させるとされるため、*DHS* 患者の脾臓摘出は避けるべきである。特に *DHS1* では、脾臓摘出後の血栓性イベントが主要なリスクと呼ばれている。私たちの研究では、*DHS1* の脾臓摘出患者で血栓性イベントが頻繁に

発生した。一方、*DHS2* を有する脾臓摘出患者では、血栓性イベントは発生していない。この事実は4人の *DHS2* 脾臓摘出患者のいずれも血栓症を経験しなかったという報告と矛盾していなかった。現在までに、*DHS2* の報告症例数は *DHS1* よりもかなり少ないため、*DHS2* に対する脾摘術の是非については決定的な結論を導き出すことは時期尚早と考えられる。症例情報のさらなる評価が必要であり、遺伝子診断を受ける前に脾臓摘出された患者は、長期間注意深く監視する必要がある。

赤血球膜異常症を対象にした赤血球膜機能検査には、赤血球膜表面積の半定量法であるEMA結合能検査とFCM-OF検査が *HS* の診断に適していることが知られている。我々は、*DHS1*・2症例に対してEMA結合能検査は正常または増加すること、FCM-OFが有意に上昇(浸透圧抵抗性の低下)することを明らかにしている。本疾患では赤血球からのカリウム漏出を引き起こし、それに伴う水の正味の損失が赤血球の脱水、収縮、脆弱性、および溶血を引き起こすと考えられている。*DHS1*・2診断におけるFCM-OFの有用性は欧米で多用されているDGEとの比較検討を実施することで明らかになると考えられた。

*HS* で造血細胞移植を施行された報告は限られる。移植適応の判断において、原疾患の同定は移植関連リスクを考慮する上で重要であり、その際に赤血球酵素活性や遺伝子解析による詳細な解析が有用である。

## 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。2023年度に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版するための改訂作業を進めた。

小児先天性貧血は、DBAをはじめ様々な疾患があり、近年、先天性溶血性貧血の原因遺伝子として *GATA1* 遺伝子が同定され、遺伝子解析技術の進歩により年々新規遺伝子が同定されている。いずれの疾患においても血液学的根治治療の選択肢として造血細胞移植が挙げられるが、稀少疾患であり、特に強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告例は限られる。疾患と症例毎に移植適応を慎重に検討するため、さらに診断と臨床経過の正確な情報を蓄積し、治療関連毒性と長期フォローアップ成績を考慮した至適前処置の確立が望まれる。

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせは過度な免疫抑制状態なしで適切なGVHD予防効果を発揮する可能性が期待できる。

新たなCSA症例を見出すとともに、先天性骨髄不全症の診療ガイドラインにおける、CSAの項の小改訂を行った。免疫沈降法と質量分析を組み合わせた方法により、ALAS2タンパク質と複合体を形成するタンパク質として *HSPA9* を同定し、その結合がALAS2タンパク質の細胞内における安定化に寄与する可能性を見出した。*HSPA9* 遺伝子の変異はIRP-IREシステムを介してALAS2の翻訳を抑制し、CSAの発症原因となるものと報告されていたが、我々の研究結果は *HSPA9* 遺伝子変異に起因するCSAの新たな発症機序を明らかにするのみならず、赤芽球の生理的な分化における *HSPA9* の新たな役割を示唆するものと考えている。

本班研究のサポートをもとに、本邦でのCDAの症例収集、精査を行ってきたが、新規症例は極めて少なく、既知の遺伝子異常を持つ症例は極めて少ない。また、以前の遺伝子解析で判明したように、従来の診断基準では診断困難な症例もあり、CDAが疑われる症例については網羅的遺伝子解析による遺伝学的診断を行うことが必須と考えられる。他の血液疾患と誤診されている症例も相当数あると考えられ、引き続き詳細な調査・研究が必要で類縁疾患と合わせ諸外国とは違う本邦独自の病態把握、迅速な網羅的遺伝子解析への流れを確立する必要がある。また、欧州から造血幹細胞移植に関する報告があったが、本邦での状況も詳細に把握する必要がある。

DCの新規原因遺伝子である *MDM4* の変異は本邦の原因遺伝子が同定されていないDC症例では認められなかった。

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。

DHSの診断において、TCS検査が有用であることが明らかになった。病歴、臨床検査所見からDHSが疑われる症例に対してTCS検査を疑うことは、輸血非依存性ヘモクロマトーシス発症前に医療介入を実施し、脾臓摘出後の重篤な静脈血栓症を未然に防ぐ意味で極めて重要である。すべての内科、小児科、産婦人科医師にDHSの病態を周知し、効率的なスクリーニング体制を構築する上で、日本人DHSの疫学調査を実施し、詳細な自然歴の解明が望ましいと考えられた。

本年度は、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。診療ガイドラインに基づいて、広く臨床医が遺伝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. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sato A, Hatta Y, Imai C, Oshima K, Okamoto Y, Deguchi T, Hashii Y, Fukushima T, Hori T, Kiyokawa N, Kato M, Saito S, Anami K, Sakamoto T, Kosaka Y, Suenobu S, Imamura T, Kada A, Saito AM, Manabe A, Kiyoi H, Matsumura I, Koh K, Watanabe A, Miyazaki Y, Horibe K. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy on newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a nationwide, multicenter, phase II trial including randomization in the very high-risk group. **Lancet Haematol.** (in press)
- 2) 古山和道, Kamata CC. 遺伝性鉄芽球性貧血の確定診断における in vitro 実験系の役割について. **岩手医学雑誌** 2023. (in press)
- 3) 鈴木亘, Kamata CC, 古山和道. 質量分析による赤芽球特異的 5-アミノレブリン酸合成酵素複合体タンパク質の解析. **岩手医学雑誌** 2023.

- (in press)
- 4) Kamata CC, Kubota Y, Furuyama K. HSPA9 stabilizes recombinant ALAS2 protein ectopically expressed in a nonerythroid human cell line. *岩手医学雑誌* 2023. (in press)
  - 5) Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var*. 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.
  - 6) Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. *Int J Hematol*. 2023 Mar;117(3):421-427. doi: 10.1007/s12185-022-03489-4. PMID: 36403180.
  - 7) Ohki K, Butler E, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann A, Moericke A, Boer J, Cave H, Cazzaniga G, Yeoh A, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan C, Loh M, Norén-Nyström U, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas O, Harrison C, Moorman A, Manabe A. Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: A retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. *Leukemia*. 2023 Jan;37(1):212-216. doi: 10.1038/s41375-022-01737-4. PMID: 36309560.
  - 8) Elitzur S, Vora A, Burkhardt B, Inaba H, Attarbaschi A, Baruchel A, Escherich G, Gibson B, Liu HC, Loh M, Moorman A, Moericke A, Pieters R, Uyttendaele A, Baird S, Bartram J, Barzilai-Birenboim S, Batra S, Ben-Harosh M, Bertrand Y, Buitenkamp T, Caldwell K, Drut R, Geerlinks A, Gilad G, Grainger J, Haouy S, Heaney N, Huang M, Ingham D, Krenova Z, Kuhlen M, Lehrnbecher T, Manabe A, Niggli F, Paris C, Revel-Vilk S, Rohrlisch P, Sinno M, Szczepanski T, Tamesberger M, Warriar R, Wolfl M, Nirel R, Izrael S, Borkhardt A, Schmiegelow K. EBV-driven lymphoid neoplasms associated with ALL maintenance therapy. *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):743-755. doi: 10.1182/blood.2022016975. PMID: 36332176.
  - 9) Attarbaschi A, Moricke A, Harrison CJ, Mann G, Baruchel A, Benoit Y, Conter V, Devidas M, Elitzur S, Escherich G, Hunger S, Horibe K, Manabe A, Loh M, Pieters R, Schmiegelow K, Silverman LB, Stary J, Vora A, Pui CH, Schrappe M, Zimmermann M, on behalf of the Ponte di Legno Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group. Outcome of childhood non-infant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/*KMT2A*-rearrangements in a modern therapy era: a retrospective international study of 629 patients. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1404-1422. doi: 10.1200/JCO.22.01297. PMID: 36256911.
  - 10) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imaya 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 May;98(5):E102-E105. doi: 10.1002/ajh.26874. PMID: 36740830.
  - 11) Grace RF, van Beers EJ, Vives Corrons JL, Glader B, Glenthøj A, Kanno H, Kuo KHM, Lander C, Layton DM, Pospíšilová D, Viprakasit V, Li J, Yan Y, Boscoe AN, Bowden C, Bianchi P. The pyruvate kinase deficiency global longitudinal (Peak) registry: rationale and study design. *BMJ Open*. 2023 Mar 23;13(3):e063605. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063605. PMID: 36958777.
  - 12) Tamura T, Shimojima Yamamoto K, Imaizumi T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Breakpoint analysis for cytogenetically balanced translocation revealed

- unexpected complex structural abnormalities and suggested the position effect for MEF2C. **Am J Med Genet A.** 2023 Jun;191(6):1632-1638. doi: 10.1002/ajmg.a.63182. PMID: 36916329.
- 13) Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T. Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features. **Am J Med Genet A.** 2023 Feb;191(2):400-407. doi: 10.1002/ajmg.a.63034. PMID: 36345653.
- 14) Imashuku S, Suemori S, Wakamatsu M, Okuno Y, Muramatsu H, Makino S, Miyoshi T, Chonabayashi K, Kanno H. Juvenile hemochromatosis with non-transfused hemolytic anemia caused by a de novo *PIEZO1* gene mutation. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2023 May 1;45(4):e510-e513. doi: 10.1097/MPH.0000000000002639. PMID: 36898020.
- 15) Nato Y, Kageyama Y, Suzuki K, Shimojima Yamamoto K, Kanno H, Miyashita H. A novel *SPTA1* mutation in a patient with hereditary spherocytosis without a family history and coexisting Gilbert's syndrome. **Intern Med.** 2023 Jan 1;62(1):107-111. doi: 10.2169/internalmedicine.9478-22. PMID: 35650129.
- 16) Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers. **Cancer Med.** 2023 Mar;12(6):6594-6602. doi: 10.1002/cam4.5430. PMID: 36345163.
- 17) 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 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. PMID: 36776130.
- 18) Kobushi H, Ishimura M, Fukuoka S, Ohga S. Hypoplastic crisis in hereditary spherocytosis associated with Kawasaki disease. **Pediatr Neonatol.** 2023 Mar;64(2):225-226. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.09.012. PMID: 36437215.
- 19) Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Feb;70(2):e29915. doi: 10.1002/pbc.29915. PMID: 35997526.
- 20) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Ziętara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku AI, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rusha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. **Blood.** 2023 Feb 9;141(6):645-658. doi: 10.1182/blood.2022016783. PMID: 36223592.
- 21) Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sato T, Kobayashi A, Kudo K, Kamio T, Sasaki S, Kawaguchi K, Watanabe K, Ito E. Mechanism of KIT gene regulation by GATA1 lacking the N-terminal domain in Down syndrome-related myeloid disorders. **Sci Rep.** 2022;12(1):20587. doi: 10.1038/s41598-022-25046-z. PMID: 36447001.
- 22) Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, Ogawa Y, Ootani K, Ito E, Tanaka T, Watanabe K, Yoshida Y, Kimura N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S. Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease. **J Clin Endocrinol Metab.** 2022 Aug 18;107(9):2545-2555. doi: 10.1210/clinem/dgac362. PMID: 35730597.

- 23) 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-Blackfananaemia. **eJHaem**. 2022 Jan 10;3(1):163-167. doi: 10.1002/jha2.374. PMID: 35846220.
- 24) Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K. Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNP1-MLLT10 fusion: the first case report. **Blood Adv**. 2022;6(10):3162-3166. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383. PMID: 35139176.
- 25) 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* V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Haematologica**. 2022;107(7):1719-1725. doi: 10.3324/haematol.2021.279857. PMID: 35295077.
- 26) 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;5(7):e202101045. doi: 10.26508/lsa.202101045. PMID: 35321919.
- 27) 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;44(2):e593-e596. doi: 10.1097/MPH.0000000000002234. PMID: 34133388.
- 28) Ito E. Bone marrow failure and TP53 activating mutations. **Rinsho Ketsueki**. 2022;63(9):1115-1125. doi: 10.11406/rinketsu.63.1115. PMID: 36198537.
- 29) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. **Mol Cell Biol**. 2022 Dec 15;42(12):e0014322. doi: 10.1128/mcb.00143-22. PMID: 36374104.
- 30) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. **Sci Rep**. 2022 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2. PMID: 36028755.
- 31) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due to ALAS2 mutation is susceptible to ferroptosis. **Sci Rep**. 2022 May 30;12(1):9024. doi: 10.1038/s41598-022-12940-9. PMID: 35637209.
- 32) Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. **Tokai J Exp Clin Med**. 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285.
- 33) Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who

- received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. **Int J Hematol.** 2022 Nov;116(5):787-797. doi: 10.1007/s12185-022-03426-5. PMID: 36056987.
- 34) Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, 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, Atsuta Y, Koder Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.022. PMID: 35803526.
- 35) Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VII<sup>th</sup>, IX<sup>th</sup>, and X<sup>th</sup> Cranial Nerve Paralysis. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554.
- 36) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. **Int J Hematol.** 2022 Jul;116(1):28-40. doi: 10.1007/s12185-022-03383-z. PMID: 35594014.
- 37) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Koder Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. **Int J Hematol.** 2022 Jun;115(6):882-889. doi: 10.1007/s12185-022-03318-8. PMID: 35397766.
- 38) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022 Apr;42(3):529-545. doi: 10.1007/s10875-021-01199-w. PMID: 34981329.
- 39) 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. PMID: 34714526.
- 40) 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. PMID: 34729770.
- 41) 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. PMID: 34192312.
- 42) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. **Sci Rep.** 2022 Aug 26;12(1):14589. doi: 10.1038/s41598-022-14161-6. PMID: 36028527.
- 43) Narita A, Miwata S, Imaya M, Tsumura Y, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Taniguchi R, Okuno Y, Muramatsu H, Takahashi Y. Minor PNH clones do not distinguish inherited

- bone marrow failure syndromes from immune-mediated aplastic anemia. **Blood Adv.** 2022 Apr 26;6(8):2517-2519. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006044. PMID: 35073572.
- 44) 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. PMID: 35902420.
- 45) Urata T, Imamura T, Osone S, Muramatsu H, Takahashi Y, Hosoi H. Genetic Study of Fanconi Anemia in Infancy Revealed FANCI Mutations and Defective ALDH2 Variant: A Case Report. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2022 Mar 1;44(2):e438-e441. doi: 10.1097/MPH.0000000000002254. PMID: 34310468.
- 46) 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. PMID: 35030251.
- 47) 山本圭子, 槍澤大樹, 青木貴子, 小倉浩美, 山本俊至, 菅野仁. 【血液疾患の診断・治療に有用な新しい検査】網羅的遺伝子解析による先天性溶血性貧血の診断. **血液内科** 2022;84(5):635-640.
- 48) Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. **Life Sci Alliance.** 2022 Jul 29;5(12):e202201584. doi: 10.26508/lsa.202201584. PMID: 35905994.
- 49) Yamamoto KS, Utsugisawa 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. PMID: 35022413.
- 50) Tomizawa D, Tsujimoto SI, Tanaka S, Matsubayashi J, Aoki T, Iwamoto S, Hasegawa D, Nagai K, Nakashima K, Kawaguchi K, Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hiramatsu H, Shiba N, Terui K, Saito AM, Kato M, Taga T, Koshinaga T, Adachi S. A phase III clinical trial evaluating efficacy and safety of minimal residual disease-based risk stratification for children with acute myeloid leukemia, incorporating a randomized study of gemtuzumab ozogamicin in combination with post-induction chemotherapy for non-low-risk patients (JPLSG-AML-20). **Jpn J Clin Oncol.** 2022 Oct 6;52(10):1225-1231. doi: 10.1093/jjco/hyac105. PMID: 35809896.
- 51) Sato R, Aizawa T, Imaizumi T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Effect of sera from lupus patients on the glomerular endothelial fibrinolysis system. **Pediatr Int.** 2022 Jan;64(1):e15099. doi: 10.1111/ped.15099. PMID: 35522716.
- 52) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Hashimoto S, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Tanaka H. Glomerular endothelial expression of type I IFN-stimulated gene, DEXD/H-Box helicase 60 via toll-like receptor 3 signaling: possible involvement in the pathogenesis of lupus nephritis. **Ren Fail.** 2022 Dec;44(1):137-145. doi: 10.1080/0886022X.2022.2027249. PMID: 35392757.
- 53) 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. PMID: 33661169.
- 54) 神尾卓哉, 照井君典. 【血液疾患のすべて】赤



血球系疾患 小児の先天性骨髄不全症. 日本医師会雑誌 2022;151(特別1):S194-S195.

- 55) Nogami K, Taki M, Matsushita T, Kojima T, Oka T, Ohga S, Kawakami K, Sakai M, Suzuki T, Higasa S, Horikoshi Y, Shinozawa K, Tamura S, Yada K, Imaizumi M, Ohtsuka Y, Iwasaki F, Kobayashi M, Takamatsu J, Takedani H, Nakadate H, Matsuo Y, Matsumoto T, Fujii T, Fukutake K, Shirahata A, Yoshioka A, Shima M; J-HIS2 study group. Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2). **Haemophilia**. 2022 Sep;28(5):745-759. doi: 10.1111/hae.14602. PMID: 35689832.
  - 56) 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-g. **J Allergy Clin Immunol**. 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018. PMID: 34176646.
  - 57) 照井君典. 貧血. 小児科診療ガイドライン - 最新の診療指針 - 第5版. 加藤元博編. 総合医学社, 2023, pp404-408.
2. 学会発表
- 1) 伊藤悦朗. (教育講演) 造血不全と TP53 活性化変異. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)). (口頭) .
  - 2) Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
  - 3) Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
  - 4) Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous ALAS2 mutation. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
  - 5) Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology** (2022 年 12 月 10 日-13 日, 米国・ニューオーリンズ (Web 開催)) .
  - 6) 外山大輔, 秋山康介, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. ハプロ一致移植を施行したファンconi 貧血の 3 例. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 (2023 年 2 月 10 日-12 日, 名古屋) .
  - 7) 秋山康介, 外山大輔, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 (2023 年 2 月 10 日-12 日, 名古屋) .
  - 8) 杉下友美子, 柴田真由子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD) 症候群の 2 例. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
  - 9) 柴田真由子, 杉下友美子, 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, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 進行速度が異なる 2 例の若年型 Krabbe 病に対する造血幹細胞移植. 第 84 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
  - 10) Hatta Y, Sato A, Kada A, Saito A, Hayakawa F,

- Watanabe A, Sakamoto T, Miura K, Shimizu Y, Kanda J, Onishi Y, Asada N, Okamoto Y, Imai C, Oshima K, Koh K, Manabe A, Horibe K, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Nelarabine and Intensified Administration of L-asparaginase for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (JPLSG T-11/JALSG T-ALL-211-U): An Intergroup Phase 2 Study. **The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)) .
- 11) 佐治木大知, 成田敦, 津村悠介, 前村遼, 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, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. 移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植を行った重症型βサラセミアの2歳男児. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)) . (口演) .
- 12) 佐治木大知, 成田敦, 山下大紀, 津村悠介, 前村遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. ドナー特異的抗HLA抗体に対して抗体除去療法後にPT-Cyハプロ移植を行った重症型βサラセミア. **第5回東海北陸HLA研究会** (2022年8月7日, 名古屋 (Web開催)) . (口演) .
- 13) Narita A, Takahashi Y. 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年9月1日, 韓国・釜山) . (口演) .
- 14) 津村悠介, 村松秀城, 西尾洋介, 佐治木大知, 前村遼, 若松学, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 西川英里, 川島希, 成田敦, 奥野友介, 西尾信博, 小島勢二, 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. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (ポスター) .
- 15) Narita A, Muramatsu H, Imaya M, Sajiki D, Tsumura Y, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Hamada M, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Takahashi Y. 遺伝性骨髄不全症候群の診断におけるPNHクローンの有用性. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 16) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Okuno Y, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Ohara O, Takahashi Y. 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. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 17) 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>バリエーション患者9名. **第84回日本血液学会学術集会** (2022年10月14日-16日, 福岡 (ハイブリッド開催)) . (口頭) .
- 18) 土屋裕美子, 小林博人, 菅野仁, 山本俊至. γδT細胞を用いた腫瘍免疫療法に対する培養の改良の可能性. **第26回日本がん免疫学会総会** (2022年7月20日-22日, 松江) .
- 19) 松田和樹, 千野峰子, 久保田友晶, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 輸血部門における産科危機的出血への対応と今後の課題. **第153回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会** (2022年2月26日, Web開催) .
- 20) 町元菜紗, 鈴木恭子, 阿部華子, 松田明奈, 眞弓怜奈, 深江俊愛, 権田裕亮, 米山俊之, 水谷亮, 嶋泰樹, 西崎直人, 織田久之, 藤村純也, 新妻隆広, 大日方薫, 菅野仁, 清水俊明. 乳児期早期から重症貧血を呈した遺伝性耐熱奇形赤血球症の1例. **第125回日本小児科学会学術集会** (2022年4月15日-17日, Web開催) .
- 21) 久保田友晶, 松田和樹, 守屋友美, 及川美幸, 木下明美, 千野峰子, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 槍澤大樹, 菅野仁. 当院における交差適合試験不適合供給患者の輸血効果について. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .

- 22) 及川美幸, 松田和樹, 久保田友晶, 守屋友美, 千野峰子, 木下明美, 岡田真一, 中林恭子, 岡本好雄, 山本圭子, 檜澤大樹, 菅野仁. 当院で調製したクリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量. **第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会** (2022年5月27日-29日, 名古屋 (ハイブリッド開催)) .
- 23) Katsuki Y, Abe M, Fujita M, Takata M. ワークショップ「Comprehensive understanding for radiation biology and genome stress by young scientists 若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムストレスの統合的理解」: 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の制御機構. (Ubiquitin signaling-mediated mechanism for recruiting SLX4 during replication-coupled DNA crosslink repair) . **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪) .
- 24) Takata M, ALVI ENC, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, QI F, Okamoto Y, Anfeng MU A. DNA 損傷感受性および複製ストレス応答増強におけるヒト SLFN11 および関連マウス遺伝子の解析. **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪) . (口頭) .
- 25) Takata M, Mu A. International Session 6. “Recent advances in anti-tumor therapies targeting DNA metabolism” 「DNA 代謝を標的とした抗腫瘍療法の新展開」: 抗がん化学療法後の細胞運命を決定する SLFN11 遺伝子とそのファミリー. (SLFN11 gene and its family that govern cell fate decisions following cancer chemotherapy) . **第 81 回日本癌学会学術総会** (2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜) .
- 26) Takata M. (招待講演) Symposium Cutting edge science in hematology 2022 「血液学の cutting edge2022」 Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: DNA repair and metabolism together protect the genome and hematopoiesis. ファンconi貧血とアルデヒド代謝欠損症候群 (ADDS) : DNA 修復とアルデヒド代謝のゲノム安定性と造血における役割. **第 84 回日本血液学会学術集会** (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 27) 高田穰. (招待講演) 抗がん化学療法の臨床効果はどう決まる: 基礎研究の視点から. **令和 4 年度岡山大学第二内科同門総会・開講記念講演会** (2022 年 11 月 26 日, 岡山) .
- 28) 石村匡崇. 小児非腫瘍性血液疾患に関する登録事業の現況と課題. **第64回日本小児血液・がん学会JSPHO&JCCG 特別企画ジョイントシンポジウム** (2022年11月26日, 東京) .
- 29) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血の非血縁者間骨髄移植における用量調整ブスルファンレジメンの有効性と移植関連合併症の検討. 「**遺伝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**」班 (伊藤班) **令和4年度班会議** (2022年8月25日, Web開催) .
- 30) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 平野直樹, 足立俊一, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 照井君典, 伊藤悦朗, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)) .
- 31) 江口克秀, 石村匡崇, 遠渡沙緒理, 高橋義行, 大賀正一. Clinical utility of eltrombopag for childhood aplastic anemia - a retrospective study in Japan -. **第28回小児再生不良性貧血治療研究会** (2022年1月16日, Web開催) .
- 32) Tomizawa D, Tanaka S, Iwamoto S, Hiramatsu H, Matsubayashi J, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto S, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Saito AM, Horibe K, Taga T, Adachi S. Evaluation of High-Dose Cytarabine Induction Therapy and Flow Cytometric Measurable Residual Disease Monitoring for Children with De Novo Acute Myeloid Leukemia: A Report from the JPLSG-AML-12 Trial. **The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology** (2022 年 12 月 10 日-13 日, 米国・ニューオリンズ (Web 開催)) . (口頭) .
- 33) Takahashi H, Tanaka S, Yuza Y, Iijima-Yamashita Y, Hasegawa D, Moritake H, Terui K, Iwamoto S,

- Shimada A, Matsubayashi J, Deguchi T, Hashii Y, Kiyokawa N, Miyachi H, Saito AM, Taga T, Adachi S, Tomizawa D. Safety and Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Results from the JPLSG AML-P13 Study. Blood 2022; 140: 6160–1. **The 64<sup>th</sup> American Society of Hematology** (2022年12月10日-13日, 米国・ニューオーリンズ (Web開催)). (ポスター).
- 34) 照井君典. (シンポジウム) Down 症候群関連骨髄性白血病における新規予後因子の探索. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会**(2022年11月25日-27日, 東京). (口頭).
- 35) 古山和道. ミトコンドリアシャペロン CLPX による代謝制御機構について. **レドックス R&D 戦略委員会 2022 年度「夏のシンポジウム」**(2022年8月19日, 盛岡).
- 36) Mizoguchi Y, Tani C, Tomioka K, Shimomura M, Nishimura S, Matsubara Y, Kawaguchi H, Nakashima Y, Okada S, Kobayashi M. Consecutive US examination revealed a significance of joint evaluation on preventing joint disease in pediatric patients with hemophilia. **第64回日本小児血液・がん学会学術集会** (2022年11月25日-27日, 東京).
- 37) 松村梨紗, 望月慎史, 今中雄介, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 清水順也, 梶俊策, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. 難治性 SLE を合併した補体 C1q 欠損症の同胞例に対する同種骨髄移植. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)).
- 38) 望月慎史, 松村梨紗, 唐川修平, 下村麻衣子, 今中雄介, 谷口真紀, 小野大地, 野間康輔, 田村結実, 玉浦萌, 土居岳彦, 川口浩史, 小林正夫, 岡田賢. クロファラビン併用化学療法を先行し HLA 半合致移植を行った治療抵抗性小児急性リンパ性白血病 6 例の検討. **第44回日本造血・免疫細胞療法学会** (2022年5月12日-14日, 横浜 (ハイブリッド開催)).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし