

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

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。本年度は CDA の診療ガイドライン改訂版を出版した。

A. 研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia（CDA：先天性赤血球産生異常性貧血）は先天性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・がん学会疾患登録、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するが、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

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

新たな知見としてCDAの中でも最も頻度の低いIII型が疑われた孤発例においてRACGAP1の複合ヘテロ接合性バリエントが検出された。RACGAP1はCDA III型の責任遺伝子がコードするMKLP1とともに細胞質分裂に関与するcentralspindlin complexを形成しており、機能解析とあわせてCDA III型の新規責任遺伝子であることが示された（Wontakal SN. Blood 2022;139:1413-1418）。また、CDAの中でも最も頻度の低いIII型が疑われた3家系（スペイン人とセファルディ系ユダヤ人、もう1家系は記載なし）においてRACGAP1の複合ヘテロ接合性バリエントが検出された。RACGAP1はCDA III型の責任遺伝子がコードするMKLP1とともに細胞質分裂に関与するcentralspindlin complexを形成しており、機能解析によりCDA III型の新規責任遺伝子であることが示された（Hernandez G. Haematologica 2023;108:581-587）。

本年度、本疾患の診療ガイドラインを改訂し、出版した。上述の新しい知見については次期の改訂に反映させる予定である。

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)、*VPS4A*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。

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) 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.
- 2) Zhao J, Ueki M, Sawai S, Sugiyama M, Terashita Y, Hirabayashi S, Cho Y, Kobayashi R, Tanaka Y, Manabe A. The heterozygous NUDT15 variants is not associated with the severity of 6-mercaptopurine-related side effects in early intensification therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Eur J Cancer Pediatr Oncol**. 2023;1:100006. doi: 10.1016/j.ejcped.2023.100006.
- 3) Nishiyama Y, Mizuki K, Hoshino A, Hirabayashi S, Magara T, Ashiarai M, Miyamoto S, Ono R, Takahashi S, Hosoya Y, Niizato D, Yoshihara H, Nishimura A, Mitsui N, Kamiya T, Takasawa K, Kajiwara M, Kanegane H, Morio T, Manabe A, Isoda T, Hasegawa D, Takagi M. Hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies in Bloom syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2023

Nov;70(11):e30655. doi: 10.1002/pbc.30655. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37644665

- 4) 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**. 2023 Jun;10(6):e419-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00072-8. PMID: 37167992.
- 5) Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Jeon S, Chiang CWK, Dewan AT, De Smith AJ, Imamura T, Okamoto Y, Saito AM, Deguchi T, Kubo M, Tanaka Y, Ayukawa Y, Hori T, Ohki K, Kiyokawa N, Imukai T, Arakawa Y, Mori M, Hasegawa D, Tomizawa D, Fukushima H, Yuza Y, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Goto H, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Nakamura K, Moriwaki K, Sekinaka Y, Morita D, Hirabayashi S, Hosoya Y, Yoshimoto Y, Yoshihara H, Ozawa M, Kobayashi S, Morisaki N, Gyeltshen T, Takahashi O, Okada Y, Matsuda M, Tanaka T, Inazawa J, Takita J, Ishida Y, Ohara A, Metayer C, Wiemels JL, Ma X, Mizutani S, Koh K, Momozawa Y, Horibe K, Matsuda F, Kato M, Manabe A, Urayama KY. Genome-wide assessment of genetic risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. **Haematologica**. 2024 Apr 1;109(4):1247-1252. doi: 10.3324/haematol.2023.282914. PMID: 37881853.
- 6) Nishimura A, Yokoyama K, Naruto T, Yamagishi C, Imamura T, Nakazono H, Kimura S, Ito M, Sagisaka M, Tanaka Y, Plao J, Namikawa Y, Yanagimachi M, Isoda T, Kanai A, Matsui H, Isobe T, Sato-Otsubo A, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Hasegawa D-S, Fujisaki H, Hasegawa D-I, Koike K, Koike T, Rai S, Umeda K, Sano H, Sekinaka Y, Ogawa A, Kinoshita A, Shiba N, Miki M, Kimura F,

Nakayama H, Nakazawa Y, Taga T, Taki T, Adachi S, Manabe A, Koh K, Ishida Y, Takita J, Ishikawa F, Goto H, Morio T, Mizutani S, Tojo A, Takagi M. Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia as a distinct leukemia type. **Sci Adv.** 2023 Dec 15;9(50):eadj4407. doi: 10.1126/sciadv.adj4407. PMID: 38091391.

- 7) 真部 淳, 長谷川大輔, 多賀崇, 小島勢二. Congenital dyserythropoietic anemia (CDA). **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p37-43.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし