

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

DBAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 照井 君典（弘前大学大学院医学研究科小児科学 教授）

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 26 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*HEATR3* 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。本年度も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 12 例中 2 例（17%）に既報の遺伝子変異を認めた。これまでに 273 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、149 例（54.6%）に原因となる RP 遺伝子および *GATA1* 遺伝子変異を見出した。本年度は、2017 年に出版した先天性骨髄不全症診療ガイドラインの改訂版「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

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 26 種類のリボソームタンパク（RP）遺伝子と *GATA1*、*TSR2*、*HEATR3* 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、AMED の全ゲノム解析拠点（国土班）、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。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*) と *GATA1* 遺伝子、5q-症候群の原因遺伝子 *RPS14* および私達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った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究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。

C. 研究結果

本年度は、新規症例 14 例の遺伝子診断を行い、2 例で既知の原因遺伝子（*RPS19* 2 例）を同定した。これまでに 273 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、149 例（54.6%）となった。

これまでのデータをもとに、エビデンスに基づいた「DBA の診療ガイドライン」の改訂を行い、小児血液・がん学会で承認を受けた。遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2017 を出版してから 5 年が経過し、その間に DBA やその他の遺伝性骨髄不全の研究分野で大きな進歩が見られた。そのため、2022 年度から改訂作業を進め、2023 年 6 月 1 日に「遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023」を日本小児血液・がん学会の承認を受けて出版した。

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り、長期予後については、全体像が明らかではない。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。

日本小児血液・がん学会と連携を取りながら、エビデンスに基づいたDBAの診療ガイドラインの改訂を行った。専門医だけでなく、一般小児科医への啓発活動にも役立つことが期待される。

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。本研究班の成果に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取得し、2023年6月1日に遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン改訂版を出版した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato T, Yoshida K, Toki T, Kanezaki R, Terui K, Saiki R, Ojima M, Ochi Y, Mizuno S, Yoshihara M, Uechi T, Kenmochi N, Tanaka S, Matsubayashi J, Kisai K, Kudo K, Yuzawa K, Takahashi Y, Tanaka T, Yamamoto Y, Kobayashi A, Kamio T, Sasaki S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Muramatsu H, Hama A, Hasegawa D, Sato A, Koh K, Karakawa S, Kobayashi M, Hara J, Taneyama Y, Imai C, Hasegawa D, Fujita N, Yoshitomi M, Iwamoto S, Yamato G, Saida S, Kiyokawa N, Deguchi T, Ito M, Matsuo H, Adachi S Prof, Hayashi Y, Taga T, Moriya Saito A, Horibe K, Watanabe K, Tomizawa D, Miyano S, Takahashi S, Ogawa S, Ito E. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. **Blood**. 2024 Mar 21;blood.2023022247. doi: 10.1182/blood.2023022247. Online ahead of print. PMID: 38513239.
- 2) Sano H, Fukushima K, Yano M, Osone S, Kato Y, Hasegawa D, Miyamura T, Iwamoto S, Takahashi H, Terui K, Tawa A, Tomizawa D. Analysis of overweight/obese pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. **Int J Hematol**. 2024 Mar 9. doi: 10.1007/s12185-024-03745-9. Online ahead of

print. PMID: 38460081.

- 3) Tanaka T, Kudo K, Kanezaki R, Yuzawa K, Toki T, Okuse R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Terui K, Ito E. Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome. **Exp Hematol**. 2024 Apr;132:104179. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104179. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38342295.
- 4) Yamashita M, Tomoda T, Mizuo A, Isoda T, Egawa M, Yoshida M, Toki T, Kudo K, Terui K, Ito E, Morio T, Takagi M. Transient erythroblastopenia due to a GATA1 variant in an infant female. **Pediatr Blood Cancer**. 2024 Mar;71(3):e30834. doi: 10.1002/pbc.30834. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149846.
- 5) Tomizawa D, Matsubayashi J, Iwamoto S, Hiramatsu H, Hasegawa D, Moritake H, Hasegawa D, Terui K, Hama A, Tsujimoto SI, Kiyokawa N, Miyachi H, Deguchi T, Hashii Y, Iijima-Yamashita Y, Taki T, Noguchi Y, Koike K, Koh K, Yuza Y, Moriya Saito A, Horibe K, Taga T, Tanaka S, Adachi S. High-dose cytarabine induction therapy and flow cytometric measurable residual disease monitoring for children with acute myeloid leukemia. **Leukemia**. 2024 Jan;38(1):202-206. doi: 10.1038/s41375-023-02075-9. PMID: 37926712.
- 6) Aoyama S, Fukuoka K, Kubota H, Narita K, Kudo K, Mitani Y, Oshima K, Mori M, Arakawa Y, Ichimura K, Terui K, Tanami Y, Kawashima H, Nakazawa A, Niitsu T, Takahashi Y, Koh K. Early chemotherapeutic intervention to avoid thyroidectomy in pediatric Langerhans cell histiocytosis with thyroid involvement accompanying tracheal stenosis: a report of two cases. **Int J Hematol**. 2024 Jan;119(1):99-103. doi: 10.1007/s12185-023-03662-3. PMID: 37740816.
- 7) Ueno K, Katayama K, Mizukami A, Nomura Y, Watanabe R, Sasaki T, Kinoshita S, Fujiwara N, Kakuta K, Morita T, Kamio T, Kudo K, Asano K, Terui K, Kurose A, Saito A. Spontaneous remission of skull Langerhans cell histiocytosis that had developed by repeated head injury: illustrative case. **J Neurosurg Case Lessons**. 2023 Aug 21;6(8):CASE2327. doi: 10.3171/CASE2327.

PMID: 37728298.

- 8) Tokutake H, Hashimoto S, Fujita M, Tsugawa K, Terui K, Kudo A, Tanaka H. Be aware of severe juvenile chronic iridocyclitis without evidence of arthritis: Juvenile chronic iridocyclitis revisited. **Int J Rheum Dis.** 2024 Jan;27(1):e14913. doi: 10.1111/1756-185X.14913. PMID: 37706566.
- 9) Karasawa T, Sato R, Imaizumi T, Fujita M, Aizawa T, Tsugawa K, Mattinzoli D, Kawaguchi S, Seya K, Terui K, Joh K, Tanaka H. Expression of interferon-stimulated gene 20 (ISG20), an antiviral effector protein, in glomerular endothelial cells: possible involvement of ISG20 in lupus nephritis. **Ren Fail.** 2023 Dec;45(1):2224890. doi: 10.1080/0886022X.2023.2224890. PMID: 37340981.
- 10) Soma K, Kitagawa Y, Toki T, Miura F, Shimada J, Sato T, Kudo K, Otani K, Takahashi T, Terui K. Early-onset Marfan syndrome with a novel missense mutation: A case report. **J Cardiol Cases.** 2023 Mar 10;27(6):283-286. doi: 10.1016/j.jccase.2023.02.019. PMID: 37283908.
- 11) 照井君典. 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて - 】赤血球の異常 貧血 赤芽球癆 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血). **日本臨床 別冊血液症候群 I** 2023:57-60.
- 12) 照井君典, 菅野仁. 先天性溶血性貧血. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p178-182.
- 13) 照井君典, 伊藤悦朗. 遺伝性骨髄不全症候群. **血液専門医テキスト 改訂第4版**. 日本血液学会編, 南江堂, 2023, p206-209.
- 14) 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, p404-408.
- 15) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **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, p4-15.

2. 学会発表

- 1) Ishida H, Kawahara Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Cho Y, Koh K, Koga Y, Hama A, Sato M, Terui K, Miyagawa N, Watanabe A, Takita J, Kato K,

Matsumoto K, Hino M, Tabuchi K and Sakaguchi H. Higher CD34+ Cell Doses Correlate with Reduced Incidence of Relapse and Better Event-Free Survival after KIR-Ligand Mismatch Cord Blood Transplantation for Childhood Acute Myeloid Leukemia. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ). (ポスター). **Blood.** 2023;132:2843.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし