

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2021B-3					
研究開発課題名	先天性血小板減少症・異常症の新規診断法の開発とレジストリに基づく病態解明					
分類*	<input checked="" type="checkbox"/> ①	<input checked="" type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input checked="" type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	国立成育医療研究センター 教育研修センター				
	役職	センター長				
	氏名	石黒 精				
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日					

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

先天性血小板減少症・異常症(本症)は、血小板の産生・機能の異常に起因する多様な疾患の総称である。本症は慢性の免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)としばしば誤診されている。また、*MYH9* 異常症では進行性の腎合併症・難聴・白内障を合併し、転写因子異常を伴う例では悪性腫瘍に進展しうるため、適切な診断が必須である。原因遺伝子由来蛋白を標的とした免疫蛍光抗体法および本症を引き起こす既知の 56 遺伝子の解析パネルにより本症の診断を実施した。国立成育医療研究センター内に中央事務局を置き、全国から臨床情報と生体試料を収集した。今年度のレジストリ登録数はトリオでの登録を含めて 80 例、これまでの合計 544 例であった。これまでに本症 245 例を解析して確定診断できたのは 125 例(51%)であった。具体的には 17 遺伝子(*MYH9* 42 名, *ANKRD26* 19 例, *ITGA2B + ITGB3* 恒常活性化 17 例, *ACTN1* 8 例, *WAS* 8 例, *ETV6* 6 例, *VWF* 6 例, *CYCS* 6 例, *RUNX1* 4 例)に加えて、その他 10 例さらに、29 例(12%)で 13 遺伝子(*ACTN1*, *ANKRD26*, *CYCS*, *FLI1*, *GP1BA*, *GATA1*, *ITGB3*, *IKZF1*, *MYH9*, *RUNX1*, *SPTB*, *THPO*, *VWF*) に病原性が強く疑われるバリエントを同定し、現在機能解析中である。既知の遺伝子異常が見出されない家系に対して網羅的ゲノム解析を中心に原因遺伝子探索を実施した。新規と思われる遺伝子病的バリエントについては、血小板機能の詳細な解析、急性巨核球性白血病細胞株による増殖分化能解析、モ

デル動物・細胞による解析等を実施した。また、未熟血小板分画(IPF%)が *MYH9* 関連疾患では有意に高値であり、他の血小板減少症との鑑別診断に有用であることも明らかにした。IPF%のカットオフ値を 24.3%とした場合、鑑別診断のための ROC 曲線の AUC は 0.987 であり、感度は 95.8%、特異度は 93.2%であった。さらに、候補遺伝子のゲノム情報解析を機能分子レベルで補完するためのアプローチとして、末梢血単核球分画のマルチオミックス解析、特にタンパク質分析系の整備・改良を進めた。本研究によって、進行性合併症の発症前介入を含め、本症の適切な治療・管理方針の選択に貢献できた。