

【第 61 回日本小児血液・がん学会学術集会】シンポジウム 4：凝固異常症の update

先天性血小板減少症・異常症の新しい診断・登録・検体保存体制

石黒 精^{1*}, 内山 徹², 國島伸治³

¹ 国立成育医療研究センター・教育研修センター・血液内科

² 国立成育医療研究センター・成育遺伝研究部・疾患遺伝子構造研究室

³ 岐阜医療科学大学・保健科学部・臨床検査学科

New diagnostic system, registry, and sample bank for congenital thrombocytopenia in Japan

Akira Ishiguro^{1*}, Toru Uchiyama², Shinji Kunishima³

¹ Division of Hematology, National Center for Child Health and Development

² Department of Human Genetics, National Center for Child Health and Development

³ Department of Medical Technology, School of Health Sciences, Gifu University of Medical Science

Abstract

Congenital thrombocytopenia (CT) is a heterogeneous group of bleeding disorders caused by inherited defects in platelet production. Recent studies have elucidated several causative genes for the disorders; however, the major causes remain unknown. Although CT has been considered rare, about 10% of cases of chronic/intractable immune thrombocytopenia (ITP) should be diagnosed as CT. Platelet transfusion is contraindicated for ITP, but remains a key option for CT. Once ITP is diagnosed, patients with CT are often treated with glucocorticoids and by splenectomy. In addition, patients with *MYH9* disorders often develop nephritis and deafness. Cases with defects in transcription factors may be associated with hematological malignancy. There is a pressing need for the development of an operational system for the differential diagnosis of CT. To solve this issue, we developed a new system, based on an AMED grant that aims to (1) establish a centralized diagnosis system using conventional immunofluorescence staining, flow cytometry, and next-generation sequencing panel analysis using 56 known pathogenic genes, (2) perform whole-exome sequencing analysis in families without any known pathogenic variants in the panel analysis, (3) archive samples at the National Center for Child Health and Development (NCCHD), and (4) establish a nationwide registry for CT at the NCCHD. We have registered 137 cases and analyzed 120 cases, which led to the identification of pathogenic variants of *MYH9*, *WAS*, *VWF*, *ITGA2B*, *ITGB3*, *ETV6*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ACTN1*, *CDC42*, and *FLNA*. The novel system will contribute to the investigational and clinical development of CT in Japan.

Key words: congenital thrombocytopenia, megakaryocyte, platelet

要 旨

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。慢性・難治性 ITP の 10% 程度は本症といわれており、ITP として長期ステロイドや摘脾などの誤った治療を受けている例もある。*MYH9* 異常症では進行性の腎合併症・難聴を合併し、転写因子異常を伴う本症では悪性腫瘍に進展しうる。ハイスループットの遺伝子解析によって、その責任遺伝子が明らかになりつつあるが、半数は未だ病因不明である。2018 年、AMED からの研究費を受けて国立成育医療研究センター内に中央事務局を置いてレジストリを構築し、全国から臨床情報と生体試料の収集を開始した。既知の 56 遺伝子からなるパネルを作成し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査体制を確立し、ナショナルセンターバイオバンクとの連携も整えた。2020 年 6 月までに 85 例をレジストリに登録し、遺伝子パネル解析を 70 例、蛋白解析を 50 例について実施した。その結果、*MYH9*, *WAS*, *VWF*, *ITGA2B*, *ITGB3*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ACTN1*, *ETV6*, *CDC42*, *FLNA* などの病的バリエーションを検出した。既知の遺伝子異常が見つからない例には、全エクソン解析による原因遺伝子探索を実施している。診断・登録・検体保存体制の確立によって、本症の病態解明が進み、適切な治療・管理方針の選択に貢献できるであろう。

キーワード: 先天性血小板減少症, 巨核球, 血小板

doi: 10.11412/jspoh.57.227

2020 年 6 月 29 日受付, 2020 年 7 月 8 日受理

* 責任著者連絡先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 丁目 10-1
国立成育医療研究センター・教育研修センター・血液内科 石黒 精
E-mail: ishiguro-a@ncchd.go.jp

I. はじめに

先天性血小板減少症・異常症（本症）は多様な疾患の総称である。本症はきわめてまれな疾患といわれてきたが、

1/30,000人程度に存在することが明らかになってきた¹⁾。日常診療においても十分に遭遇しうる頻度であろう。しかし本症は、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) としばしば診断されている²⁾。また、本症には病因の解明されていないものが多く、確定診断されている症例は、現在でも半数に達していないとされている³⁾。ITP の診断基準は除外診断であり、慢性・難治性 ITP 症例の中には、誤診されている可能性もある。ちなみに慢性・難治性 ITP と診断されている例の 10% 程度は本症であったと報告されている²⁾。

本症にとって重要な対症療法である血小板輸注は、慢性 ITP では原則として禁忌である。一方で、本症の中には慢性 ITP として、不要かつ有害な副腎皮質ステロイドや脾摘などの治療を受ける症例も少なからず知られている³⁾。さらに、一部の疾患には、さまざまな臓器合併症や悪性疾患の発症もあるため、難治性 ITP と診断される患者から本症を適切に見出すことが、患者の QOL の確保に重要である。このため、本症の系統的診断体制の構築は、本症および ITP の効果的診断と適切な治療・管理方針の選択のためには必須と考えられてきた。2018年度、国立成育医療研究センター内に中央事務局を置いてレジストリを構築し、全国から臨床情報・生体試料の収集および遺伝子検査の体制を確立した。

本稿ではわが国における本症の新しい診断・登録・検体保存体制について紹介する。また、比較的頻度が高く、日常臨床で遭遇する可能性のある本症を中心に、最近の知見および診断する際に陥りやすいピットフォールについて概説する。なお、遺伝子異常と分子病態の詳細については、優れた総説を参照いただきたい^{1,3-5)}。

II. 新しい診断・登録・検体保存体制の構築

1. 2017年までの体制

従来のわが国における本症の診断は、血小板の大きさから巨大・大型と小型正常大に分けて、前者を国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター・高度診断研究部の國島伸治室長が、後者を東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野の笹原洋二准教授が分担し、わが国における本症の診断に大きく貢献してきた。しかし、全国的な登録制度および検体保存制度は整備されていなかった。國島の岐阜医療科学大学への転出に伴い、従前の研究体制維持が困難となった。

2. 2018年からの新しい体制

本症の診断体制の危機を立て直すため、従来からの國島・笹原の経験を有効活用することに加えて、石黒は国立成育医療研究センター内のさまざまな既存の人的・物的な資源を有機的に結合する仕組みを工夫した。さらに、遺伝子解析については精度とコストを両立させるために、かずさDNA研究所の小原收副所長の協力を得る体制を考案した (図1)。これらの研究体制を基盤として、「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」の課題名をもって、2018年度の日本医療研究開発機構 (AMED) の難治性疾患実用化研究事業に申請した。中央診断体制・全国レジストリ・生体試料収集体制の確立と、診療ガイドの作成を目標とした (図2)。

幸いにも AMED からの事業費をいただけることに決まり、本症診断の中央化、登録・検体保存体制の構築を目指

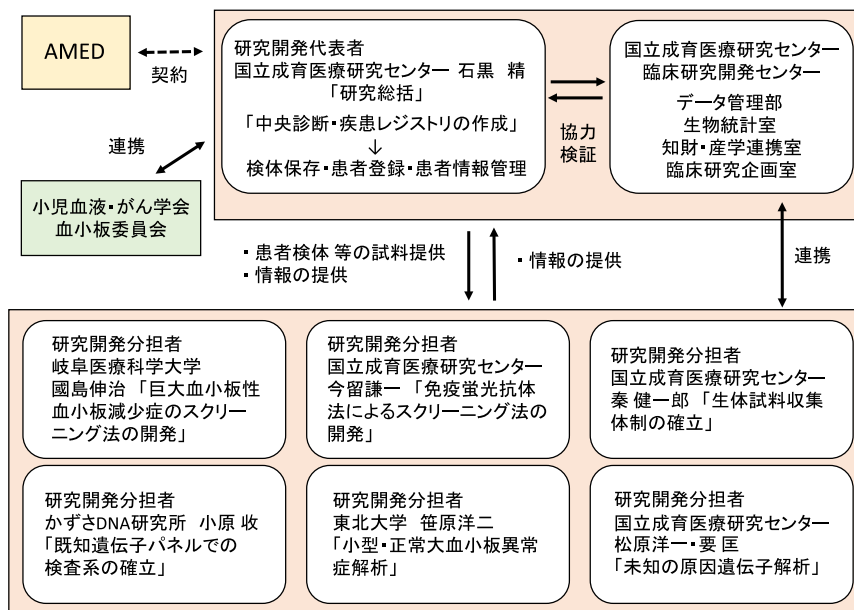


図1 先天性血小板減少症・異常症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制

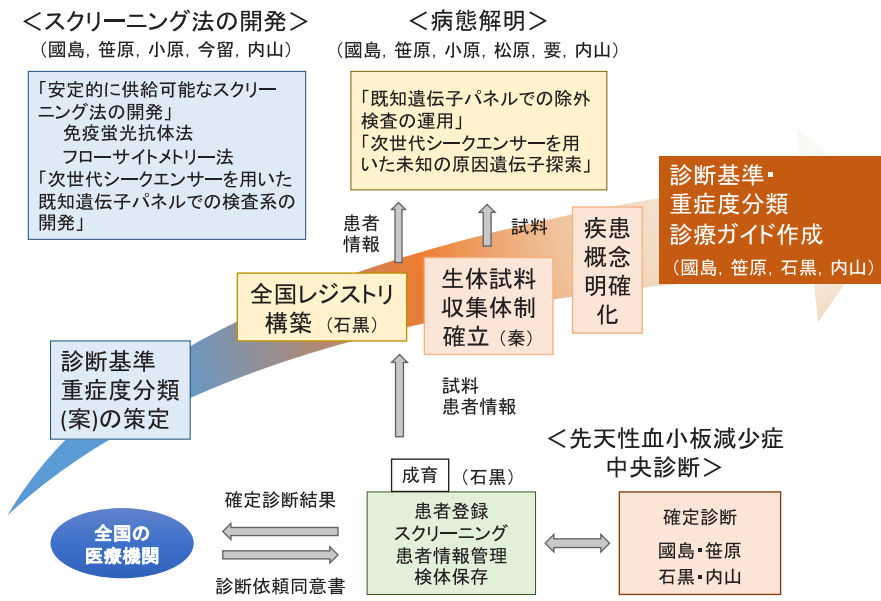


図2 研究進行の流れ

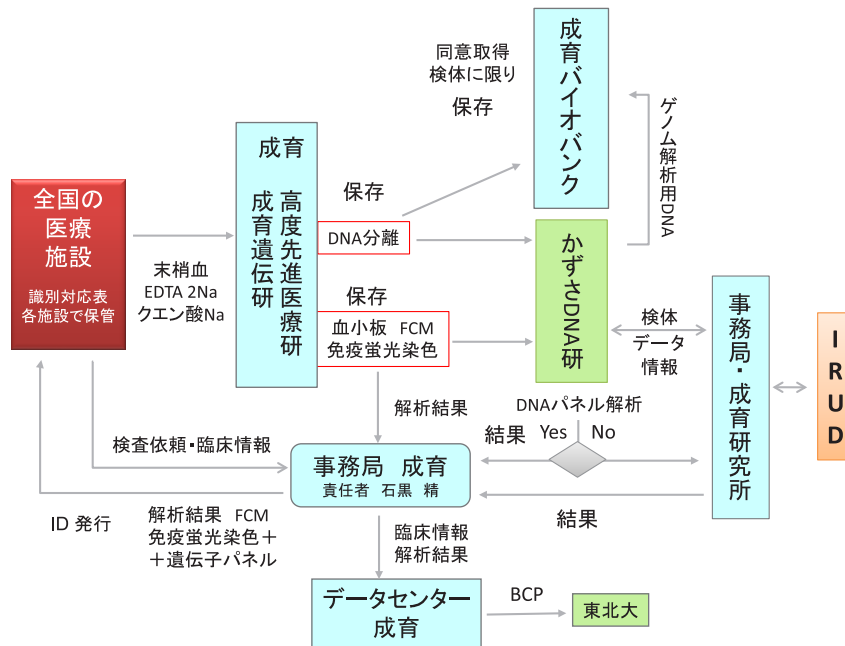


図3 検体・臨床情報および解析結果の流れ

した。その成果として、2018年度、国立成育医療研究センター内に中央事務局を置き、レジストリ作成と生体試料収集のための標準作業手順書および症例登録用紙を含むプロトコルを完成し、疾患レジストリを構築できた。そして、全国から臨床情報と生体試料の収集を同年秋から開始した。図3に検体・臨床情報の流れと、解析結果の流れを示す。また、ナショナルセンターバイオバンク・ネットワークと連携し、さまざまな解析に対する包括的同意を取得して試料を保管管理し、資源として活用できるよう図る体制

を構築してきた。また、生体試料収集に合わせて詳細な臨床情報を収集し、疾患コホートとして追跡調査を実施している。加えて、小原は既知の53遺伝子からなる遺伝子パネルを用いた検査系を作成し、かずさDNA研究所で次世代シーケンサーを用いた遺伝子検査を継続的に実施できる体制を確立した(表1)。2020年度からは新規の3遺伝子を追加し、合計56遺伝子の解析パネルに増強した。

2020年9月までに137例をレジストリに登録し、遺伝子パネル解析を120例、蛋白解析を50例について実施した。

表1 既知遺伝子パネルでの検査系

遺伝子名					
ABCG5	DIAPH1	GP6	NBEAL2	SRC	WAS
ABCG8	ETV6	GP9	ORAI1	STIM1	WDR1
ACTN1	FLI1	HOXA11	PRKACG	THPO	WIPF1
ANKRD18A	FLNA	ITGA2B	RBM8A	TLN1	
ANKRD26	FYB1	ITGB3	RHOA	TPM4	新規追加
ARFGEF2	GATA1	MECOM	RUNX1	TRPM7	ADAP1
ARPC1B	GFI1B	MPIG6B	SALL4	TUBB1	GNE
CDC25C	GNAS	MPL	SLFN14	VIPAS39	PTPRJ
CDC42	GP1BA	MYH9	SPTA1	VPS33B	
CYCS	GP1BB	MYL9	SPTB	VWF	

パネルシーケンスから得られたデータの解釈, 既知遺伝子での原因検索, 評価は主に内山, 要, 國島, 石黒が行なっている。その結果, Epstein症候群の最重症型変異を含む *MYH9* 異常症, 血小板無力症 (*ITGA2B*, *ITGB3*), X連鎖血小板減少症 (*WAS*) と von Willebrand 病 2B 型に加え, *ITGB3* の恒常的活性化型変異に加えて, *RUNX1*, *ANKRD26*, *MPL*, *ETV6*, *ACTN1*, *ABCG5*, *CDC42*, *FLNA* などの病的バリエーションを検出した。既知の遺伝子異常が見つからない例について, 網羅的ゲノム解析を中心に原因遺伝子探索を実施している。

III. 先天性血小板減少症・異常症についての最近の知見

1. 造血前駆細胞から巨核球への増殖・分化および巨核球成熟の異常が血小板減少と骨髄不全・悪性腫瘍を引き起こす

トロンボポエチン (TPO) を主とする液性因子や転写因子の制御を受けて巨核球は, 造血前駆細胞から分化する。TPO と, その受容体 c-MPL の結合による信号伝達は, 巨核球分化と増殖の制御に加え, 造血幹細胞の維持にも必須である^{4,6)}。巨核球造血に関わる転写因子に異常が起きると, 複数の遺伝子発現の調節が乱れて巨核球の分化・成熟が障害され, 血小板減少が引き起こされる。とりわけ, 巨核球前駆細胞への分化経路で働く転写因子異常では, 高頻度に血液悪性疾患や骨髄不全を発症することに注目する必要がある。転写因子である *RUNX1* 異常症 (急性骨髄性白血病を伴う家族性血小板減少症, FPD/AML)⁷⁾, *ETV6* 異常症^{8,9)} および *RUNX1* の結合部位である *ANKRD26* 異常症 (*THC2*)¹⁰⁾ では, 幼少期には巨核球数減少による中等度の血小板減少症を主に呈するが, 成長に伴い白血病などの血液悪性疾患を発症する危険性がある^{4,5)}。これらの中では, *ANKRD26* 異常症がもっとも多い¹⁰⁾。なお, *ETV6-RUNX1* 融合遺伝子は小児の B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病で高頻度にみられ, 予後良好な指標として知られている。これらの転写因子異常に起因する本症の多くは, 正常大の

血小板を示す。

先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT) は, *MPL* のホモ接合性変異により引き起こされる。新生児期から乳児期には巨核球減少による血小板減少を認めるだけである。ところが, 幼児期から3系統の造血が障害され, 骨髄不全へ進行して再生不良性貧血の病態となる¹¹⁾。TPO 遺伝子 (*THPO*) のホモ接合性機能喪失変異では再生不良性貧血が起こり, ヘテロ接合性保因者では血小板減少を呈する¹²⁾。

転写因子 *EVII* をコードする *MECOM* 異常による巨核球性血小板減少症を伴う橈尺骨癒合症 (RUSAT)¹³⁾, *EVII* の結合部位である *RBM8A* の複合ヘテロ接合変異による橈骨欠損を伴う血小板減少症 (TAR)¹⁴⁾ では, 新生児期から血小板減少症を示す。前者では汎血球減少に進行することもあるのに対して, 後者では成長とともに血小板減少は軽減する。*MECOM* は白血病や固形腫瘍において過剰発現が認められ, 再生不良性貧血で欠失が報告されている¹⁵⁾。

転写因子異常でも大型血小板を示す場合がある。*GATA1* 異常症では, X連鎖性巨大血小板症とβサラセミア様貧血を呈する¹⁶⁾。*GFI1B* 変異では, 血小板α顆粒減少を伴う先天性巨大血小板症を示す^{17,18)}。赤血球形態異常を伴う例が多いが¹⁷⁾, 伴わないこともある¹⁸⁾。Paris-Trousseau/Jacobsen 症候群は11q23欠失により発達遅滞や心奇形, 巨大α顆粒を伴い, *FLI1* のハプロ不全に起因する¹⁹⁾。

2. 血小板産生・成熟の異常が巨大血小板症を引き起こす

1) 血小板産生機構

巨核球は骨組織辺縁から類洞周囲へと移動しながら成熟し, proplatelet と呼ばれる糸状の細長い胞体突起を多数伸展させ, 類洞血管内に血小板を放出する²⁰⁾。微細管は巨核球の proplatelet による血小板産生に加え, 血小板の形態保持および成熟に働く。類洞血管内に放出された大型の血小板前駆体は, 流血中において剪断力と微細管の反復する重合・脱重合によって, 正常大の血小板へと小さくなりながら成熟する^{21,22)}。

血小板の骨格には細胞骨格と膜骨格がある。細胞骨格はアクチン繊維を基盤として細胞質全体に網目状にみられる。膜骨格は血小板膜を裏打ちする。これらは, 血小板形態の保持と変化に重要であり, proplatelet の伸展にあたってはアクチンを中心とした細胞骨格蛋白が動的に再構成され, アクチン線維の伸長にはミオシンが働く²¹⁾。また, 血小板膜上に発現する膜貫通型受容体の細胞内領域は, 細胞骨格と結合して細胞骨格と膜骨格を相互連結し, 信号伝達にも働く。このため, 血小板の細胞骨格蛋白や微細管, またはそれらの制御因子の異常によって血小板形態には異常を来す^{23,24)}。多くの場合は巨大血小板症を呈する。例外として Wiskott-Aldrich 症候群では, アクチン重合が障害されるとはいえ, 血小板は小型を示す。

2) MYH9 異常症

May-Hegglin 異常に代表される, 巨大血小板, 血小板減少および顆粒球封入体を特徴とする先天性巨大血小板症である. 非筋ミオシン重鎖 IIA (NMMHC-IIA) 蛋白をコードする *MYH9* 遺伝子のヘテロ接合性変異が原因である^{25,26}. *MYH9* 異常症では遺伝子変異部位と Alport 症状 (進行性の糸球体腎炎, 高音域の感音性難聴, 白内障) の発症に密接な関連性があるため, 遺伝子診断が重要である²⁷. *MYH9* 異常症 (Epstein 症候群) は指定難病 287 に指定されており, 小児では, 経過とともに Alport 症状を発症する可能性があるため, 腎炎については「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立 研究班」に相談することを勧める²⁸.

3) Bernard-Soulier 症候群

巨大血小板を伴う血小板減少症と出血時間の延長, リストセチンによる血小板凝集欠如を特徴とし, 常染色体劣性遺伝性である²⁹. von Willebrand 因子 (VWF) 受容体である GPIb/IX/V 複合体欠乏が原因であり, 血小板粘着能が低下するため, 血小板減少の程度に比べて出血症状は重い²⁹. 複数の日本人特有の始祖変異が, 九州沖縄地方にみられ, しばしば慢性 ITP と誤診されている³⁰. 日本では約 500 人に 1 人は *GPIBA*, *GPIBB*, *GP9* 遺伝子のいずれかが異常な保因者であるといわれる. 保因者では出血症状はなく, 血小板機能にも異常は認めないが, 血小板は正常と比較して大型であり, 数万から 10 万程度の血小板減少を呈する. *GPIBB* は 22q11.2 に存在するため, 22q11 欠失症候群患者は Bernard-Soulier 症候群の保因者となる³¹.

4) GPIIb/IIIa 異常

フィブリノゲン受容体として血小板凝集に働く GPIIb/IIIa (CD41/CD61) 複合体 (インテグリン α IIb β 3) の先天性欠乏は, Glanzmann 血小板無力症の原因となる³². 患者およびヘテロ接合性変異を持つ保因者の血小板数および形態 (血小板サイズ) は正常である.

恒常的活性化型 GPIIb/IIIa 受容体を引き起こす *ITGA2B* または *ITGB3* のヘテロ接合性変異が先天性巨大血小板症の原因となることが報告された^{33,34}. 常染色体性優性遺伝形式をとり, 出血症状は軽く, 出血時間も正常範囲内である.

5) von Willebrand 病 2B 型

一次止血機能障害を示す von Willebrand 病の中で, 質的異常を呈する 2 型には 2A, 2B, 2M, 2N の 4 亜型が存在する. 2B 型は血小板 GPIb/IX (CD42b/CD42a) に対する親和性が異常に亢進した VWF により, 高分子 VWF マルチマーの減少と血小板減少を来す³⁵. Montreal platelet 症候群として知られていた出血傾向と血小板自然凝集を呈する巨大血小板症は *VWF* 遺伝子 V1316M 変異による 2B 型であることが明らかにされた^{36,37}.

6) その他

アクチンはアクチンを架橋してアクチン線維を強固にし, 細胞形態の形成と維持に働く. α アクチニン 1 をコードする *ACTN1* 異常症では基質への接着不良を起こす³⁸. *ACTN1* 異常症は出血症状がなく, 血小板減少が軽度または中等度であるため, 見逃されている可能性がある².

アクチンへのミオシンの結合を制御するトロポミオシン 4 をコードする *TPM4* 異常症³⁹, アクチン再構成に働く *CDC42* 異常症⁴⁰, およびエフェクター *mDia* をコードする *DIAPH1* 異常症⁴¹ も, 巨大血小板症の原因として報告されている.

β 1-tubulin は巨核球・血小板に特異的に発現し, α -tubulin と会合して微小管を形成する. β 1-tubulin 遺伝子 (*TUBB1*) 異常症では正常な微小管形成が阻害され, 大型で球状の血小板となる⁴².

IV. 先天性血小板減少症・異常症を診断する際に陥りやすいピットフォール

1. 病歴と血算

本症を疑う場合, 詳細な病歴に加え, 出血症状以外の合併症状についても十分な問診が必要である. 家族歴はとくに重要である. 過去に血小板数が正常であれば, 後天的病因を多くの場合は考える.

一般的に使用されている自動血球計数装置は, 大型の血小板を血小板として計数しない. 巨大血小板症では実際の血小板数に比べて見かけ上の低値を示すため, 血算の結果を評価する際には注意を要する. また, 血小板には大小不同があることから, 平均血小板容積 (MPV) だけで血小板サイズを評価するのは危険である.

2. 血液像

末梢血塗抹標本による血小板, 白血球, 赤血球の形態観察と, 目視による血小板サイズの計測および血小板数の概算はとりわけ重要である. 末梢血塗抹標本において, 正常血小板の大きさの 2 倍程度 (直径 4 μ m) が大型血小板とされ, 赤血球大 (直径 8 μ m) 以上は巨大血小板と呼称される². 先天性巨大血小板症では, 大多数の血小板が大型または巨大であり, 正常大の血小板はまれである. 一方, ITP でも大型血小板はしばしば観察されるが, 大部分の血小板が正常大であることは, 本症と区別する上で重要である.

3. 小型血小板性血小板減少症

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) は, 小型血小板性の血小板減少症, 易感染性, 難治性湿疹を 3 主徴とする^{43,44}. 同じ *WAS* 遺伝子に異常を持つ, 小型血小板性の血小板減少症だけを呈する X 連鎖血小板減少症 (XLT) は, ITP と診

断されていることが多く、出生時から血小板減少を示す男児では念頭におくべきである。WASには上記の3主徴に加えて、自己免疫性疾患や悪性疾患を合併しうる。また、5歳以上での造血幹細胞移植では、その成績が低下することが報告されているため、迅速に診断することが非常に重要である⁴⁵⁾。フローサイトメトリーによる白血球WAS蛋白発現量の解析が診断に有用である。

WASP蛋白質の安定に重要であり、Arp2/3複合体を介してWASPによるアクチン重合化を制御するWASP結合蛋白WIPをコードするWIPF1異常も原因となる^{46,47)}。

4. 正常大血小板性血小板減少症

正常大血小板性の先天性血小板減少症では、血小板の放出・産生機構自体には異常がなく、巨核球の増殖・分化異常に起因する巨核球数の減少が主因である。TPO/MPL信号伝達系の異常¹¹⁾やMECOM異常によるRUSAT¹³⁾では骨髄不全症に進行する可能性があり、転写因子RUNX1⁷⁾、ETV6^{8,9)}や転写因子の結合部位であるANKRD26¹⁰⁾などの異常における血液悪性疾患の合併が明らかにされている。したがって、小児においては慢性ITPとの鑑別に、とくに注意が必要である⁴⁸⁾。

5. 巨大血小板症

巨大血小板を示す頻度は、本症の中ではもっとも高い。

MYH9異常症では、巨大血小板と顆粒球封入体が知られている。しかし、バリエーションによっては顆粒球封入体を認めにくいこともあるため、顆粒球封入体がない場合でもMYH9異常症を否定しないように勧める。

Glanzmann血小板無力症やBernard-Soulier症候群を診断するために依頼した外注の血小板表面マーカー検査(CD41, CD42b)の評価には注意を要する。一部の検査会社では、2次抗体に比べて蛍光強度が高い割合を陽性率として判定するために、一部の上記症例ではCD41またはCD42bが陽性と報告される事態が生じる³⁰⁾(図4)。たとえ陽性と報告されても、必ず健常対照と比較して蛍光強度が著しく低い場合には、上記疾患を考える。診断に迷うときには中央診断に相談することを勧める。

約1/3のvon Willebrand病2B型例では平常時には出血時間、APTTともに正常範囲内であることが多く、感染症などのストレス時に血小板が減少し、末梢血塗抹標本で血小板凝集塊が認められる。しばしば誤った診断を受けているので注意が必要である。

V. まとめと将来展望

慢性・難治性ITPの10%程度は本症といわれており、ITPとして長期ステロイドや摘脾などの治療を受けている例も

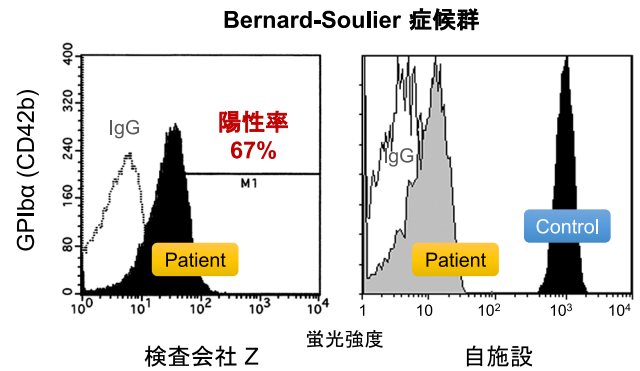


図4 血小板表面マーカー検査における注意。一部の検査会社では、2次抗体と比較して蛍光強度が高い割合を陽性率として判定する。そのため、Bernard-Soulier症候群例でもCD42bが陽性と報告される事態が生じるので解釈に注意を要する。健常対照と比較して蛍光強度が著しく低い場合は、Bernard-Soulier症候群と診断する。(文献30から一部改変)

ある。正しい診断によって、有害な治療を回避したい。また、本症の血小板減少症は先天性であるが、合併症は進行性である。MYH9異常症では腎炎や難聴などのAlport症状を合併し、転写因子異常では血液悪性疾患の合併が明らかにされている。発症と重症度には遺伝子型と表現型に関連があるため、適切な時期に遺伝子診断を受けることが望まれる。遺伝子解析技術の急速な進歩に伴って、新しい原因遺伝子の同定は進み続けるであろう⁴⁹⁻⁵¹⁾。われわれの構築した診断・登録・検体保存体制が、本症の病態解明に進歩をもたらすものと期待できる。さらに、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ることを願う。

謝辞

本研究は、AMEDの難治性疾患実用化研究事業の研究課題「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立」(18ek0109366h0001, 19ek019366h002, 20ek019366h003)の支援を受けている。分担研究者である、かずさDNA研究所ゲノム事業推進部の小原 収、東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野の笹原洋二、国立成育医療研究センターの松原洋一、要 匡、秦 健一郎、今留謙一の先生方に深謝します。

全著者ともに、申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Balduini CL, Melazzini F, Pecci A: Inherited thrombocytopenias —recent advances in clinical and molecular aspects. Platelets 28: 3–13, 2017.
- 2) Arnold MD, Ishac N, Clare R: Misdiagnosis of primary immune

- thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* 1: 2414–2420, 2017.
- 3) 國島伸治 : 先天性血小板減少症. *臨床血液* 59: 764–773, 2018.
 - 4) Eto K, Kunishima S: Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* 127: 1234–1241, 2016.
 - 5) Songdej N, Rao AK: Hematopoietic transcription factor mutations: important players in inherited platelet defects. *Blood* 129: 2873–2881, 2017.
 - 6) Hirata S, Takayama N, Jono-Ohnishi R, et al: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia iPS cells exhibit defective MPL-mediated signaling. *J Clin Invest* 123: 3802–3814, 2013.
 - 7) Schlegelberger B, Heller PG: RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). *Semin Hematol* 54: 75–80, 2017.
 - 8) Poggi M, Canault M, Favier M, et al: Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica* 102: 282–294, 2017.
 - 9) Di Paola J, Porter CC: ETV6-related thrombocytopenia and leukemia predisposition. *Blood* 134: 663–667, 2019.
 - 10) Noris P, Favier R, Alessi MC, et al: ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 122: 1987–1989, 2013.
 - 11) Ballmaier M, Germeshausen M: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 37: 673–681, 2011.
 - 12) Dasouki MJ, Rafi SK, Olm-Shipman AJ, et al: Exome sequencing reveals a thrombopoietin ligand mutation in a Micronesian family with autosomal recessive aplastic anemia. *Blood* 122: 3440–3449, 2013.
 - 13) Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, et al: Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 97: 848–854, 2015.
 - 14) Albers CA, Paul DS, Schulze H, et al: Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet* 44: 435–439, S431–432, 2012.
 - 15) Glass C, Wilson M, Gonzalez R, et al: The role of EVI1 in myeloid malignancies. *Blood Cell Mol Dis* 53: 67–76, 2014.
 - 16) Millikan PD, Balamohan SM, Raskind WH, et al: Inherited thrombocytopenia due to GATA-1 mutations. *Semin Thromb Hemost* 37: 682–689, 2011.
 - 17) Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, et al: Functional characterization of a novel GFI1B mutation causing congenital macrothrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 14: 1462–1469, 2016.
 - 18) Uchiyama Y, Ogawa Y, Kunishima S, et al: A novel GFI1B mutation at the first zinc finger domain causes congenital macrothrombocytopenia. *Br J Haematol* 181: 843–847, 2018.
 - 19) Raslova H, Komura E, Le Couedic JP, et al: FLI1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombopenia. *J Clin Invest* 114: 77–84, 2004.
 - 20) Junt T, Schulze H, Chen Z, et al: Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science* 317: 1767–1770, 2007.
 - 21) Thon JN, Montalvo A, Patel-Hett S, et al: Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *J Cell Biol* 191: 861–874, 2010.
 - 22) Schwertz H, Koster S, Kahr WH, et al: Anucleate platelets generate progeny. *Blood* 115: 3801–3809, 2010.
 - 23) Thon JN, Italiano JE Jr: Does size matter in platelet production? *Blood* 120: 1552–1561, 2012.
 - 24) Thon JN, Macleod H, Begonja AJ, et al: Microtubule and cortical forces determine platelet size during vascular platelet production. *Nat Commun* 3: 852, 2012.
 - 25) Kunishima S, Saito H: Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr Opin Hematol* 17: 405–410, 2010.
 - 26) Balduini CL, Pecci A, Savoia A: Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol* 154: 161–174, 2011.
 - 27) Pecci A, Klersy C, Gresele P: MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 35: 236–247, 2014.
 - 28) Sekine T, Konno M, Sasaki S, et al: Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 78: 207–214, 2010.
 - 29) Berndt MC, Andrews RK: Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 96: 355–359, 2011.
 - 30) Kunishima S, Yamada T, Hamaguchi M, et al: Bernard-Soulier syndrome due to GPIX W127X mutation in Japan is frequently misdiagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 83: 366–367, 2006.
 - 31) Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, et al: Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int* 55: 434–437, 2013.
 - 32) Nurden AT, Pillois X, Wilcox DA: Glanzmann thrombasthenia: state of the art and future directions. *Semin Thromb Hemost* 39: 642–655, 2013.
 - 33) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al: Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117: 5479–5484, 2011.
 - 34) Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, et al: Demonstration of novel gain-of-function mutations of α IIb β 3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Mol Genet Genomic Med* 1: 77–86, 2013.
 - 35) Kruse-Jarres R, Johnsen JM: How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood* 22: 1292–1300, 2018.
 - 36) Jackson SC, Sinclair GD, Cloutier S, et al: The Montreal platelet syndrome kindred has type 2B von Willebrand disease with

- the VWF V1316M mutation. *Blood* 113: 3348–3351, 2009.
- 37) Dupont A, Soukaseum C, Cheptou M, et al: Relevance of platelet desialylation and thrombocytopenia in type 2B von Willebrand disease: preclinical and clinical evidence. *Haematologica* 104: 2493–2500, 2019.
- 38) Kunishima S, Kitamura K, Yasutomi M, et al: Diagnostic biomarker for ACTN1 macrothrombocytopenia. *Blood* 126: 2525–2526, 2015.
- 39) Pleines I, Woods J, Chappaz S, et al: Mutations in tropomyosin 4 underlie a rare form of human macrothrombocytopenia. *J Clin Invest* 127: 814–829, 2017.
- 40) Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, et al: Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A* 167A: 2822–2825, 2015.
- 41) Stritt S, Nurden P, Turro E, et al: A gain-of-function variant in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. *Blood* 127: 2903–2914, 2016.
- 42) Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, et al: Mutation of the β -tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood* 113: 458–461, 2009.
- 43) Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS: Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 1285: 26–43, 2013.
- 44) Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, et al: How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol* 185: 647–655, 2019.
- 45) Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al: Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 118: 1675–1684, 2011.
- 46) Sasahara Y: WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int* 58: 4–7, 2016.
- 47) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al: A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 209: 29–34, 2012.
- 48) Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S: Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol* 97: 20–29, 2013.
- 49) Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al: A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 127: 2791–2803, 2016.
- 50) Johnson B, Lowe GC, Futterer J, et al: Whole exome sequencing identifies genetic variants in inherited thrombocytopenia with secondary qualitative function defects. *Haematologica* 101: 1170–1179, 2016.
- 51) Revel-Vilk S, Shai E, Turro E, et al: GNE variants causing autosomal recessive macrothrombocytopenia without associated muscle wasting. *Blood* 132: 1851–1854, 2018.