

Diamond-Blackfan 貧血診療の参照ガイド 平成 28 年度改訂版

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
特発性造血障害に関する調査研究班

Diamond-Blackfan 貧血診療の参照ガイド作成のための ワーキンググループ

伊藤悦朗	(弘前大学大学院 小児科)
小島勢二	(名古屋大学大学院 小児科)
大賀正一	(九州大学大学院 周産期小児医療学)
小原明	(東邦大学 輸血部)
菅野仁	(東京女子医大 輸血部・細胞プロセッシング科)
矢部普正	(東海大学医学部 細胞移植医療センター)
照井君典	(弘前大学大学院 小児科)

目 次

1. 緒 言
2. 診 断
 - 1) 疾患概念
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断のフローチャート
 - 4) 鑑別診断
3. 疫 学
 - 1) 発生頻度
 - 2) 自然歴・予後
4. 病因・病態
5. 臨床症状
 - 1) 身体奇形
 - 2) 悪性腫瘍の合併
6. 治療法・治療指針
 - 1) 輸血
 - 2) 薬物療法
 - 3) 造血幹細胞移植
7. 問題点・将来の展望

1. 緒言

Diamond-Blackfan anemia (DBA)は、乳児期に発症する赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。骨髄は正形成であるが赤血球系細胞のみが著減し、末梢血では網赤血球が減少し、大球性正色素性貧血を呈する。約 40%の症例で様々な奇形を合併することが知られている。大頭、小頭などの頭部、顔部の異常が最も多く、上肢、眼、泌尿生殖器系、心臓の異常や低身長が見られる。ほとんどが散発例であるが、約 10~20%の症例では家族歴があり、主に常染色体性優性の形式をとる¹⁾。

1936年 Josephs により2例²⁾、2年後には Diamond および Blackfan により4例が報告され³⁾、独立した疾患概念として確立した。その後、この疾患の病因に関する様々な研究が行われてきたが、長らく病因は不明であった。1999年、Draptchinskaia らは染色体転座をもつ DBA 患者の遺伝子解析などから病因遺伝子の遺伝子座が第 19 番染色体長腕 (19q13) に存在し、さらに原因遺伝子が 80 個あるリボソームタンパク (RP) の一つである RPS19 をコードする遺伝子であることを明らかにした⁴⁾。RPS19 遺伝子変異は約 25%の DBA 患者に認められるが、その後、RPS7、RPS10、RPS15A、RPS17、RPS24、RPS26、RPS27、RPL5、RPL11、RPL27、RPS29、RPL26 および RPL35a などの遺伝子変異が少数例の DBA で発見された⁵⁾⁻¹²⁾。さらに最近、X 連鎖の遺伝形式を示す DBA の症例に、赤血球・巨核球系転写因子 GATA1 をコードする遺伝子に変異が同定された¹³⁾。欧米では約 50~60%^{9,14)}、本邦では約 58%^{11, 12, 15)}の患者で遺伝子変異が見出されている。これまで発見された DBA 遺伝子は GATA1 を除いて RP をコードしていることから、リボソームの機能障害によって生じる翻訳の異常が、本疾患の赤芽球造血障害の中心的なメカニズムであることが明らかになってきた¹⁶⁾。

DBA も他の先天性造血不全症と同様に、経過中に骨髄異形成症候群 (MDS) や白血病などの血液腫瘍と大腸癌や骨肉腫などの固形型癌を合併する頻度が高い¹⁷⁾。治療は赤血球輸血とステロイド療法が基本である。約 80%の例は最初のステロイドに反応するが、60~70%が輸血非依存性になるのみである¹⁴⁾。治療抵抗例では、同種骨髄移植の適応がある^{14,18)}。DBA は、患者数も限られるため、無作為割付試験を含む前方視的治療研究は少なく、得られている情報は極めて乏しい。よって、わが国や海外に存在する疾患登録事業で得られたデータや文献をもとに専門家が作業をすすめ、わが国の DBA の患者に対し現時点で最も推奨される診療ガイドラインを作成した。

2. 診断

1) 疾患概念

リボソームの機能不全を背景に、1) 赤芽球癆、2) 身体奇形、3) MDS や白血病への移行や固型癌の合併を特徴とする血液疾患である。

2) 診断基準

典型例の臨床像としては、1) 一歳未満の発症、2) 他の 2 系の血球減少を認めない大球性貧血 (あるいは正球性貧血)、3) 網状赤血球減少、4) 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髄所見を認め、身体奇形を伴う。しかし、その表現型は多様で、家族内に発端者と同一の遺伝子異常をもつ貧血や身体奇形を伴わない軽症例も存在する。したがって、臨床像のみで本疾患を確定診断するのは不可能である。遺伝子変異が確認されれば診断は確定するが、約 40%の患者では、責任遺伝子が同定されていない。本症が悪性疾患を合併しやすいことから、同種骨髄移植のドナーを選択する上で軽症例の診断は重要課題になっている。軽症例の診断も可能な診断基準案を表 1 に示す。

表 1. 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血 : DBA) の定義

A. 診断基準

1. 1才未満発症である。
2. 大球性貧血（あるいは正球性貧血）で他の2系の血球減少を認めない。
3. 網状赤血球減少を認める。
4. 赤芽球前駆細胞の消失を伴う正形成骨髓所見を有する。

B. 診断を支持する基準**大支持基準**

1. 古典的 DBA に見られた遺伝子変異を有する。
2. 家族歴を有する。

小支持基準

1. 赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) と還元型グルタチオン (eGSH) の高値 (注1)
2. 古典的 DBA にみられる先天奇形を有する (表1)。
3. HbF の上昇。
4. 他の先天性骨髓不全症候群の証拠がない。

Definite: A の4つの診断基準をすべて満たす。

Probable: 下記の①～③のいずれかを満たす。

- ① Aのうち3項目+Bのうち1つの大あるいは2つの小支持基準。
- ② Aのうち2項目+Bのうち3つの小支持基準。
- ③ Bのうち2つの大支持基準。

注1)

eADA と eGSH を同時測定し、SVM 法による判別式により判定する¹⁹⁾。

表 1. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形

頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など
上肢	拇指骨数過多症、重複拇指、拇指低形成、平坦拇指球、合指症、橈骨動脈欠損
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形
その他	
頸部	短頸、翼状頸
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障
神経系	学習障害
低身長	

3) 診断のフローチャート (図1)

DBA には、診断のために有用なスクリーニング法がない。Transient erythroblastopenia of childhood (TEC) との鑑別診断には、赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA) の高値 (mean±3SD 以上) を確認することが有用である。しかし、DBA 症例の約 20% は eADA が有意の上昇を示さない。eADA と赤血球還元型グルタチオン濃度 (eGSH) の同時測定により、遺伝子検査で確定診断し得た DBA 症例は全例が家族内非罹患者と判別が可能である。

次に次に確定診断のために遺伝子診断を行なう。なお、通常のシーケンス法 (Sanger シーケンス、あるいは次世代シーケンスサーを用いたターゲットシーケンス) で遺伝子変異を同定できない場合は、片アレルの大欠損を解析する必要がある。このような解析を行っても、本邦では原因遺伝子が同定されるのは全体の約 58% にすぎない。

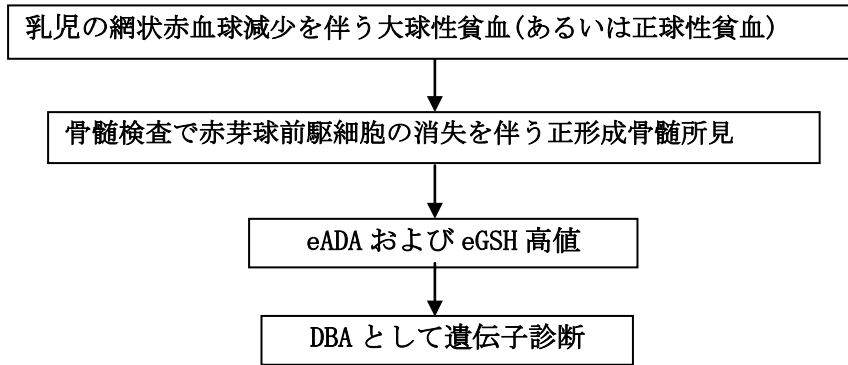


図1 診断のフローチャート

4) 鑑別診断 (表2)

赤芽球癆を呈する疾患の鑑別診断としては、TECが最も重要である。TECは1歳以上の幼児に好発し、先行するウイルス感染に続発することが多い疾患とされるが、診断確定のための検査はなく、除外診断となる。ほとんどの症例は無治療で1～2ヶ月以内に自然治癒する。正球性貧血を呈し、DBAと異なりHbFおよび赤血球アデノシンデアミナーゼ活性(eADA)は正常である(表2)¹⁴⁾。また、骨髓不全や外表奇形を特徴とする先天性造血不全症候群には、表3に示すように、1) Fanconi 貧血、2) Dyskeratosis congenita、3) Schwachman-Diamond 症候群、4) Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia、5) Pearson 症候群などが知られている。いずれも、稀少疾患ではあるが、それぞれの臨床像が特徴的で鑑別可能である。最近、上記にあげた疾患については、多くの原因遺伝子が同定されたことから、分子病態の解明が進むとともに、遺伝子診断も可能となっている。

表2. TEC との鑑別診断

	DBA	TEC
赤芽球癆	有	有
年齢	1歳未満	1歳以上
遺伝形式	散発性、優性遺伝	無
先天奇形	有	無
平均赤血球容積	高値	正常
HbF	高値	正常
iRBC 抗原	有	無
eADA	高値	正常

表 3. 先天性再生不良性貧血

	FA	DKC	SDS	CAMT
報告数	>1000	>225	>300	>45
遺伝形式	AR FANCB:XLR	AR DKC:XLR TERC, TINF2:AD	AR	AR, XL
責任遺伝子	<i>FANCA</i> (57-66%) <i>FANCB</i> (rare) <i>FANCC</i> (10-15%) <i>FANCD1/BRCA2</i> (2-4%) <i>FANCD2</i> (~2%) <i>FANCE</i> (rare) <i>FANCF</i> (2%) <i>FANCG/XRCC9</i> (9%) <i>FANCI/BACH1</i> (稀) <i>FANCL/PHF9/POG</i> (稀) <i>FANCM/Hef</i> (稀) <i>FANCN/PALB2</i> (2%) <i>FANCO/RAD51</i> (稀) <i>FANCP/SLX4</i> (稀) <i>FANCQ/ERCC4</i> (稀) <i>FANCS/BRCA1</i> (稀) <i>FANCT/UBE2T</i> (稀)	<i>DKC1</i> (30%) <i>TERC</i> (<5%) <i>TERT</i> (<5%) <i>TINF2</i> (11%) <i>NOP10</i> (稀) <i>NHP2</i> (稀) <i>TCAB1</i> (稀) <i>RTEL1</i> (稀)	<i>SDBS</i> (95%)	<i>c-Mpl</i> (~100%)
平均診断年齢	7.6 歳	5~15 歳	4 ヶ月	9 ヶ月
先天奇形	75%	100%	60%	40%
汎血球減少	90%	50% (up to 10 歳)	95% (好中球減少症)	40%
MDS/AML への移行	>14%	0.4~1.3%	5~33%	5%
発癌	7%	8~12%	0%	0%
染色体不安定性	有	正常 80% が 30 歳までに 死亡	正常	正常
平均余命	30 歳		35 歳	3 歳までに 50% が死亡

FA: Fanconi anemia, DKC: Dyskeratosis congenita, SDS: Schwachman-Diamond syndrome,

MMC: mitomycin C, CAMT: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

DEB: diepoxybutane, AR: autosomal recessive, AD: autosomal dominant, XL: X-linked

3. 疫学

1) 発症頻度 (表 4)

家族性に発症し常染色体優性遺伝の形式をとるものが 10~20% である。残りは散発例や他の遺伝形式をとる家族内発症である。発症頻度は、出生人口 100 万人当たり約 5~7 名と推定されてい

る。日本小児血液学会の全国データによれば、1988～2011年に登録された DBA 患者は特発性赤芽球癆と診断された症例も含め 175 名であった²⁰⁾。

表 4. 日本小児血液学会 再生不良性貧血委員会登録症例

	特発性	肝炎後	その他の二次性	Fanconi 貧血	Diamond- Blackfan 貧血	計
1988	63	6	0	4	6	79
1989	56	6	0	7	3	72
1990	52	5	0	9	3	69
1991	69	11	1	4	4	89
1992	84	8	1	6	4	103
1993	62	6	1	8	9	86
1994	70	8	0	4	6	88
1995	49	8	2	5	9	73
1996	52	12	1	3	4	72
1997	76	5	0	7	6	94
1998	64	7	0	7	8	86
1999	52	5	1	2	7	67
2000	51	11	0	8	7	77
2001	41	11	0	8	7	67
2002	54	7	0	0	5	66
2003	33	1	0	2	4	40
2004	40	8	0	3	4	55
2005	34	4	1	2	2	43
2006	58	5	0	5	10	68
2007	62	8	0	4	10	84
2008	68	11	0	6	14	99
2009	68	7	0	1	18	94
2010	55	13	0	4	10	92
2011	56	5	0	2	15	78
Total	1369	178	8	111	175	1841

注) Diamond-Blackfan 貧血：特発性赤芽球癆を含む。

2) 自然歴・予後

生命予後は一般的に良好であるが、ステロイド療法および輸血依存症例が約 40% ずつ存在しており、上述した副作用および合併症のために、長期にわたり悩まされ、生活の質として高いと言えない¹⁴⁾。また、DBA は Fanconi 貧血より頻度は低いが、骨髄異形成症候群 (MDS)、白血病、大腸癌、骨肉腫などの悪性疾患を合併しやすい。

これまで、予後因子についての研究がなされてきたが、治療反応性を予測できる初診時の所見は明らかになっていない。我が国における報告からは、発症 1 年後の貧血の回復が輸血依存性に

関連したことから、1年間の治療反応性により造血幹細胞移植を考慮する必要があるかもしれない²¹⁾。

4. 病因・病態 (表5)

近年、病因遺伝子の遺伝子座が第19番染色体長腕に同定され、そこに存在する原因遺伝子がリボソームタンパクの一つであるRPS19をコードする遺伝子であることが明らかにされた。RPS19遺伝子変異はDBAの約25%に認められる²²⁾。さらに、別のリボソームタンパク (RPS7, RPS10, RPS17, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35aおよびRPL26) の遺伝子変異が発見され、欧米では約50~60%のDBAの症例において遺伝子異常が明らかにされている (表5)^{5-10) 23-26)}。一方、我が国では、既知遺伝子変異の同定率は約30%と欧米より低い傾向であった²⁷⁾。しかし、最近、通常のダイレクトシーケンス法では検出できない既知のDBA原因遺伝子の片アレル欠失が約10%の症例に存在することが明らかになった¹⁵⁾。その結果、我が国では約58%の症例で原因遺伝子の同定が可能となった (表5)^{11, 12)}。

リボソームはmRNAの翻訳を担う細胞内装置であり、4種類のRNAと80種類のリボソームタンパク質からなる巨大な複合体である。ほ乳類のリボソーム(80S)は、大サブユニット (60S) と小サブユニット (40S)から成り、それぞれのサブユニットはリボソームRNA (rRNA) とリボソームタンパク質で構成されている (図2)。小サブユニットを構成するリボソームタンパク質はRPS、大サブユニットを構成する蛋白はRPLと呼ばれる。4種類の成熟したrRNAは、複雑な過程を経て共通の前駆体から成熟する (図3)。小サブユニットを構成するリボソームタンパクRPS19, RPS24, RPS10, RPS26は、18S rRNAの成熟と40Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている^{5), 28-31)}。一方、大サブユニットを構成するリボソームタンパクであるRPL35A, RPL5とRPL11は、28Sと5.8S rRNAの成熟と60Sリボソームサブユニットの組み立てに重要な役割を果たしている^{6), 7)}。したがって、これらのリボソーム蛋白の欠乏は、相対的な40Sあるいは60Sリボソームの欠乏を招き、翻訳開始能の低下を引き起こすと考えられる。最近、特にGATA1転写因子の翻訳低下が貧血を起こす重要な役割を果たしていることが明らかにされた³²⁾。

これまで発見されたDBAの遺伝子変異は、GATA1以外はすべてリボソームタンパク遺伝子のヘテロ変異であった。貧血の起こる仕組みについてはまだ完全に理解されていないが、リボソームの機能障害の結果、p53の活性化が起こることがDBAの中心的な病因と考えられている³³⁾。

表5. Diamond-Blackfan 貧血の遺伝子型

遺伝子	欧米 (%) n = 272	日本 (%) n = 160
RPS19	25	21.3
RPL5	6.6	9.4
RPL11	4.8	6.3
RPL35A	3.5	6.3
RPS17	< 1	5.0
RPL26	NA	0
RPS26	2.6	3.1
RPS7	NA	2.5
RPS10	6.4	0.6
RPS24	2	0.6
RPL27	NA	0.6
RPS27	NA	0.6
RPS15A	NA	1.9
GATA1	NA	0
Total	52.9	58.2

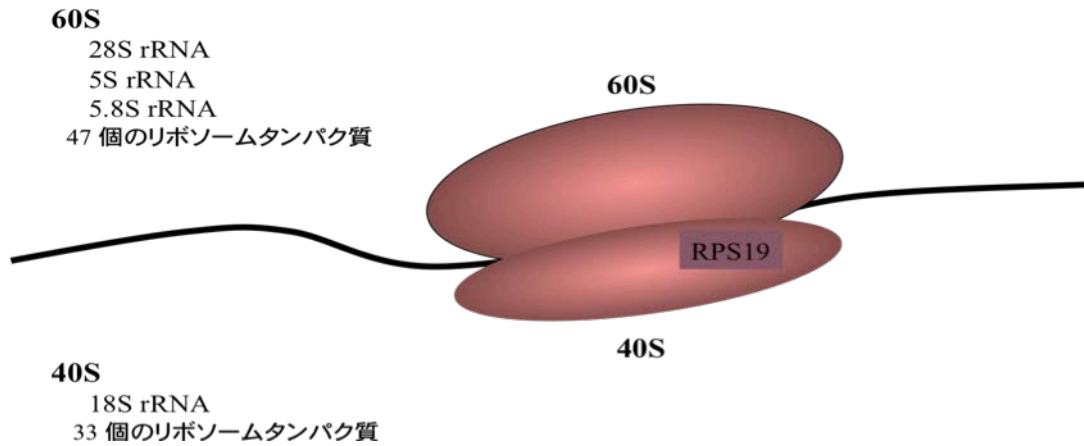


図2 リボソームの構造

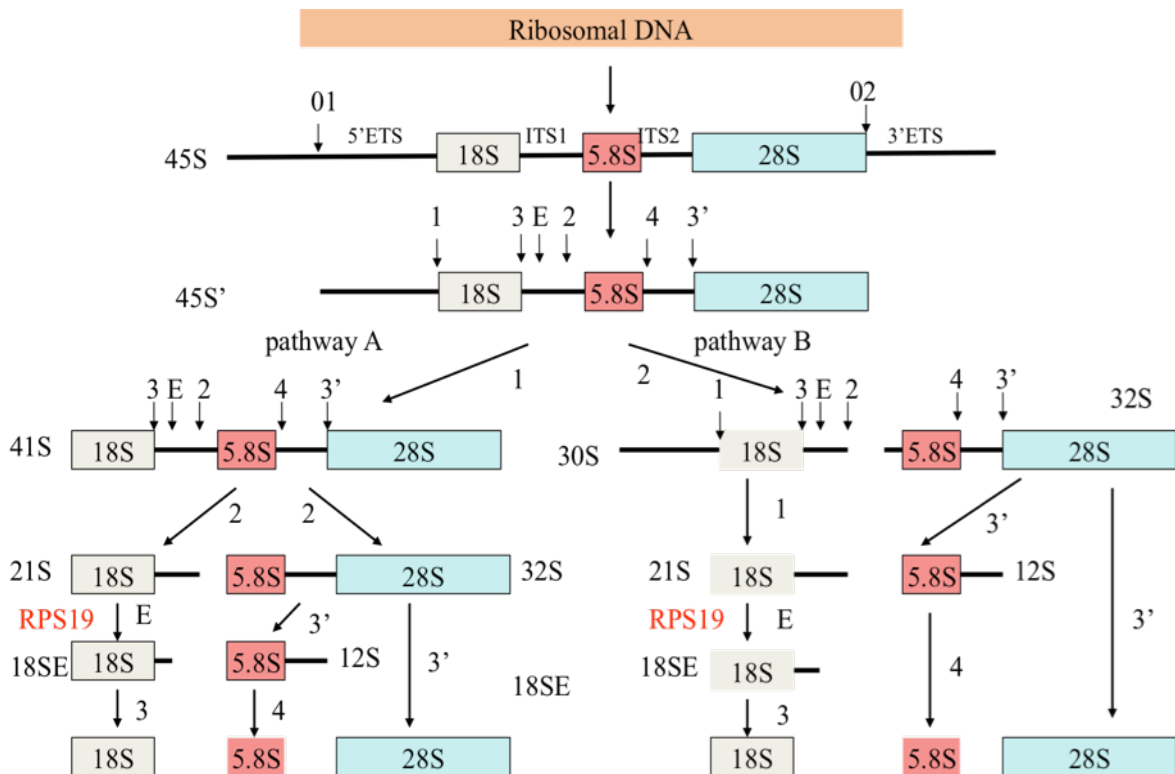


図3 rRNAの成熟とRPS19の役割

成熟した18S, 5.8S, 28S rRNAの塩基配列は、45S 転写産物の中でexternal transcribed spacer (5'-ETSと3'-ETS)が両側面に位置し、internal transcribed spacer (ITS1とITS2)によって隔てられている。45S' に切断点を記載した。最初に5'-ETS上のsite 1でプロセッシングされるpathway AとITS1上のsite 2でプロセッシングされるpathway Bの2つの経路がある。ヒトの細胞における18S rRNAの3' endの成熟は、多段階的に起る。Pathway Aでは、まず、ITS1上のsite 2で開裂が起こり、次にsite E、そして最後にsite 3で切断され、成熟した18S rRNA の3' endが完成する。RPS19の推定される機能を図中に記載した。矢印はcleavage siteを示す。

5. 臨床症状

1) 貧血

貧血は新生児期から顔色不良で発見されることが多く、6ヶ月までに75%、1歳までに90%が発症する。

2) 合併奇形 (表 6)

Diamond-Blackfan 貧血の臨床像は多様で、約40%の例に種々の奇形を合併するが、全く身体奇形がみられない症例も存在する^{14, 34)}。頭部・顔部の異常が最も多く大頭、小頭、大泉門開大、顔貌異常、小顎、口蓋裂、巨舌、兔唇などが約20%に認められる。上肢の異常としては母指球の平坦化、母指骨異常などが9~21%に認められる。腎泌尿器系の奇形や先天性心疾患を約7%に認める。また、知能障害、低身長なども認められることがある。

3) 悪性腫瘍の合併

これまでに700例以上のDBA症例から29例(4%)の悪性腫瘍の報告がある¹⁴⁾。北米DBAレジストリー(DBAR)に登録されている608例の前方視的解析から、白血病や固形癌を含めた全ての悪性腫瘍の発症率が、一般の集団に比べて有意に高いこと(5.4倍)が明らかになった¹⁷⁾。特に、AML/MDS、骨肉腫、大腸癌、女性器腫瘍の発症率が高い。

表 6. Diamond-Blackfan 貧血にみられる合併奇形の頻度

症状		北米	欧州	日本
患者数		420	229	113
頭部、顔面、口蓋	両眼隔離症、口蓋裂、高口蓋、小頭症、小顎症、小耳症、耳低位、内眼角ぜい皮、眼瞼下垂など	24%	21%	25%
上肢	母指骨数過多症、重複母指、母指低形成、平坦母指球、合指症、橈骨動脈欠損	21%	9%	16%
腎、泌尿器	腎臓欠損、馬蹄腎、腎低形成	19%	7%	7%
心・肺	心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈縮窄、複雑心奇形	15%	7%	17%
その他				
頸部	短頸、翼状頸	NA	4%	4%
眼	先天性緑内障、斜視、先天性白内障	NA	12%	3%
神経系	学習障害	NA	7%	12%
低身長		NA	30%	46%
合併奇形あり		47%	41%	50%
重複奇形		25%	24%	29%

6. 治療法

1) 輸血

副腎皮質ステロイド抵抗性である場合には、4~8週毎の赤血球輸血が必要となる。ヘモグロビン値は、8g/dlを維持することが基本であるが長期間の輸血は、鉄過剰によるヘモジデローシスをきたす。鉄沈着による肝障害、糖尿病、心筋障害を避けるため、desferasiroxあるいはdeferoxamineによる除鉄療法の併用が望ましい。しかし、新生児期からの経口除鉄療法は確立していない。

2) 薬物療法

副腎皮質ステロイド療法は約80%の症例で反応が認められる。乳児への長期ステロイド療法中には*Pneumocystis jirovecii*感染予防を行うことが望ましい³⁶⁾。初期治療としてprednisolone 2mg/kg/日から投与開始する。約20%の症例はステロイドから離脱可能となる¹⁴⁾。副作用として成長障害、骨粗しょう症、肥満、高血圧、糖尿病、白内障、緑内障などに注意が必要で6ヶ月未満の症例にお

いて推奨されない¹⁴⁾。他の治療薬剤としてシクロスポリン、メトクロプラミド、EPOなどがあげられるが、プレドニゾン+シクロスポリン併用療法も含め、一定の評価はまだ得られていない。

3) 造血幹細胞移植

ステロイド不応性の輸血依存例は、造血幹細胞移植の適応となる。本邦の移植成績は海外に比して良好である。これまでに19例の同種移植が行なわれ、骨髄移植を受けた13例(6例:HLA一致同胞、7例:非血縁者ドナー)は全て無病生存している²¹⁾。しかし、臍帯血移植(CBT)は5例に行なわれ、血縁者間CBTを受けた2例は無病生存しているが、非血縁者間CBTを受けた3例のうち、2例は生着が得られず、1例は生着したがリンパ増殖性疾患で死亡している。したがって、現時点では移植ソースとしてはできるだけ骨髄を選択すべきである。Busulfan(経口で16 mg/kgあるいは560 mg/m²)、cyclophosphamide(120~200 mg/kg)を中心とした前処置はHLA一致同胞間移植が中心であるが、良好な成績が得られている。少数例ながらbusulfanを半量にした前処置は非血縁骨髄でも良好な成績だが、busulfanを全く用いない前処置ではやや生着不全が多く、骨髄非破壊的前処置を支持するデータは不十分である³⁶⁾。

7. 問題点・将来展望

わが国のDiamond-Blackfan貧血患者は、日本小児血液学会の再生不良性貧血委員会で、毎年新患発生数の把握や患者の追跡調査がおこなわれていたが、診断は各施設にまかされてきた。平成21年度から中央診断を伴う登録システムを確立し、遺伝子診断も開始した。しかし、軽症例まで正確に診断できる診断基準はまだ存在しないため、優れた診断基準の作成が必要である。

DBAは、リボソームタンパクの欠損によって起る唯一のヒトの先天性疾患である。しかし、一群の先天性骨髄不全症(Dyskeratosis CongenitaやShwachman-Diamond症候群)の原因遺伝子産物も全てリボソーム合成に関与していると考えられている。これらの疾患は、骨髄不全の他に先天奇形や発がん素因を共有しDBAとの類似点が多く、リボソームの機能不全によって起こる骨髄不全症候群であると考えられる。さらに、最近、後天性血液疾患である5q欠失症候群も「リボソーム病」であることが明らかになった。5q欠失症候群は、del(5q)の染色体異常と赤血球系細胞の分化障害を特徴とする骨髄異形成症候群の一つである。この疾患は、中年女性に好発し、大球性貧血、血小板増加、骨髄の芽球は5%未満、単核か低分葉小型巨核球が目立つことなどの特徴がある。多くは赤血球輸血依存性に陥るが、急性白血病への移行は比較的少ない。2008年、Ebertらは、本疾患の原因がリボソームタンパクをコードするRPS14遺伝子であることを明らかにした³⁷⁾。したがって、DBAの研究は後天性造血不全の診断・治療の進歩にも大きな貢献をすると考えられる。

副腎皮質ステロイド療法以外の新規治療法の開発が望まれる。最近、マウスやゼブラフィッシュのDBAモデルを用いて、必須アミノ酸L-ロイシンが貧血を軽減する効果があることが示された^{38,39)}。既に、DBAに対する治療効果をみる臨床試験が米国で始まっている。

既知のDBAの原因遺伝子が同定される割合は半分に満たず、これらの症例における次世代シーケンサーでの網羅的遺伝子解析は新規原因遺伝子の同定に有用である可能性がある⁴⁰⁾。

参考文献

1. Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13:10-15.
2. Josephs HW: Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936; 15:307.
3. Diamond LK, Blackfan KD: Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938; 56: 464-7.
4. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet.* 1999; 21: 169-75.
5. Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet.* Feb 12 2010;86:222-8.
6. Gazda HT, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet.* Dec 2008;83:769-80.
7. Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2008;112:1582-92.
8. Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet.* Dec 2006; 79: 1110-8.
9. Gazda HT, Preti M, Sheen MR, et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in diamond-blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2012; 33: 1037-44.
10. Mirabello L, Macari ER, Jessop L, et al. Whole-exome sequencing and functional studies identify RPS29 as a novel gene mutated in multi-case Diamond-Blackfan anemia families. *Blood.* 2014; 124(1): 24-32.
11. Wang R, Yoshida K, Toki T et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2015;168(6):854-64.
12. Ikeda F, Yoshida K, Toki T, et al. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica.* 2016. [Epub ahead of print]
13. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies *GATA1* mutations resulting Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest.* 2012; 122(7): 2439-43.
14. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142:859-76.
15. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 119: 2376-84.
16. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood.* 2010;115:3196-205.
17. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood.* 2012; 119: 3815-9.
18. Ohga S, Mugishima H, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Yagi K et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79:22-30.
19. Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, et al. *Blood Cells Mol Dis.* 2016; 59:31-36.
20. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状.—日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988～2005年— 日小血会誌 2008; 22: 53-62.
21. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant.* 2007;11:601-7.
22. Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood.* 1999 ;94:4294-306.
23. Ramenghi U, Garelli E, Valtolina S, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br J Haematol.* 1999;104:841-8.
24. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica.* 2004;89:480-9.
25. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, et al. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2007; 28:1178-82.
26. Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat.* 2009; 30:321-7.
27. Konno Y, Toki T, Tandai S, et al. Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2010;95:1293-9.
28. Leger-Silvestre I, Caffrey JM, Dawaliby R, et al. Specific Role for Yeast Homologs of the Diamond

- Blackfan Anemia-associated Rps19 Protein in Ribosome Synthesis. *J Biol Chem.* 2005;280:38177-85.
29. Choemmel V, Bacqueville D, Rouquette J, et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2007;109:1275-83.
 30. Flygare J, Aspesi A, Bailey JC, et al. Human RPS19, the gene mutated in Diamond-Blackfan anemia, encodes a ribosomal protein required for the maturation of 40S ribosomal subunits. *Blood.* 2007;109: 980-6.
 31. Choemmel V, Fribourg S, Aguisa-Touré AH et al. Mutation of ribosomal protein RPS24 in Diamond-Blackfan anemia results in a ribosome biogenesis disorder. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1253-63.
 32. Ludwig LS, Gazda HT, Eng JC, et al. Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. *Nat Med.* 2014; 20(7):748-53.
 33. Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, et al. Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol.* 2009;11:501–8.
 34. Ikeda F, Toki T, Kanezaki R, et al. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol.* 2016;103:112-4.
 35. Nomura A, Ohga S, Asaka Y, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in Diamond-Blackfan anemia: the necessity of chemoprophylaxis for young infants. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 7: 7-11.
 36. Yabe H, Inoue M, Koh K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan; A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (suppl): s152.
 37. Ebert BL, Pretz J, Bosco J et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature.* 2008; 451: 335-9.
 38. Jaako P, Debnath S, Olsson K, et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2012; 120: 2225-8.
 39. Payne EM, Virgilio M, Narla A, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood.* 2012; 120: 2214-24.
 40. Ichimura T, Yoshida K, Okuno, et al. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. *Int J Hematol* 2016 (in press)