

200936259A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立
に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成22（2010）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立に関する研究 ————— 1

張替秀郎

II. (参考資料) 遺伝性鉄芽球性貧血のアンケート調査用紙

I. 総括研究報告

研究要旨

遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝・輸送、ヘム合成、グリシンの取り込みなどに関わる遺伝子の先天的異常により発症する難治性の貧血であり、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする。遺伝性鉄芽球性貧血は、希少疾患であるため、その発症頻度や病態についての詳細な調査・解析がなされてこなかった。そこで、今回、遺伝性鉄芽球性貧血の全国的調査を行い、これまで把握されていないその疫学・病態を明らかにする臨床研究を計画した。本年度は鉄芽球性貧血の症例数把握のためにまず予備調査を行った。対象施設は、成人領域が493施設、小児領域が593施設である。この予備調査により計300例の鉄芽球性貧血症例が確認された。これらの症例に対し、病態解析のための一次調査を施行した。現在42例の鉄芽球性貧血症例の臨床データが回収され、その内訳は、後天性鉄芽球性貧血MDS-RCMD-RS 24例、遺伝性鉄芽球性貧血4例(XLSA3例、PMP S1例)、MDS-RARSもしくは遺伝性鉄芽球性貧血疑い14例であった。引き続き一次調査を実施中である。また、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として知られている*ALAS2*、*ABC7*、*GLRX5*、*SCL25A38*遺伝子の変異解析のシステムを構築した。このシステムを用い、遺伝性鉄芽球性貧血疑い例のうち、4症例について遺伝子解析を行ったところ、2症例に*ALAS2*の変異が確認された。臨床病態については、性差、年齢、血液検査などの臨床情報を解析した結果、後天性鉄芽球性貧血群と比較して、遺伝性鉄芽球性貧血群で有意にMCV、CRPが低値で、血清鉄値が高い傾向が認められた。また、発症年齢は、遺伝性鉄芽球性貧血確定群で低く、後天性鉄芽球性貧血群では性差が認められなかったのに対し、遺伝性鉄芽球性貧血確定群は全員が男性であった。これらの結果から、遺伝性鉄芽球性貧血の特徴として、男性、小球性貧血、血清鉄高値が抽出され、変異遺伝子は*ALAS2*の変異が最も多いことが示唆された。今後、症例を集積し、より効率的な遺伝性鉄芽球性貧血の診断法を確立する予定である。

研究分担者

土屋滋 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野教授

古山和道 東北大学大学院医学系研究科分子生物学分野准教授

A.研究目的

鉄芽球性貧血(sideroblastic anemia)は骨髓に環状鉄芽球が出現することを特徴とする疾患であるが、その原因として遺伝的にいずれかの遺伝子に変異を有することにより発症する遺伝性鉄芽球性貧血と、後天的な要因による後天性鉄芽球性貧血の2つに大きく分類される¹。このうち、後天性鉄芽球性貧血には、骨髓異形成症候群の部分症として分類される Refractory Anemia with Ring Sideroblast (RARS)が含まれるが、その他にも、様々な化学物質による中毒症や薬剤の副作用としても発症する事が知られている¹。一方、遺伝性鉄芽球性貧血はミトコンドリアにおける鉄の代謝・輸送、ヘム合成、グリシンの取り込みなどに関わる遺伝子の先天性異常により発症し、もっとも頻度が高い遺伝性鉄芽球性貧血の原因として、赤芽球におけるヘム生合成系の律速酵素である赤芽球特異的アミノレブリン酸合成酵素 (erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase: *ALAS-E* または *ALAS2*) 遺伝子の変異が知られており²⁻⁷、現在までに約 50 種類の *ALAS2* 遺伝子の変異が約 80 家系で同定され報告されている⁸⁻¹⁸。*ALAS2* 遺伝子は X 染色体上に存在するため¹⁹、*ALAS2* の変異による遺伝性鉄芽球性貧血は伴性劣性遺伝の遺伝形式をとる (X-linked Sideroblastic Anemia: XLSA)。しかしながら、常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとる遺伝性鉄芽球性貧血の家系も報告されている²⁰ 事から、*ALAS2* 遺伝子以外の原因遺伝子の存在が予想されていた。実際、*ALAS2* 遺伝子以外のいくつかの遺伝子の変異が遺伝性鉄芽球性貧血の原因となりうる事が最近報告された²¹。また、遺伝性といっても成人発症例が存在すること¹⁶ や、XLSA においては補酵素であるビタミン B6 の投与により貧血が改善するなど、遺伝性鉄芽球性貧血は臨床病態の点においても多様な疾患であるといえる。しかしながら、遺伝性鉄芽球性貧血は、希少疾患であるため、その発症頻度や病態についての詳細な調査・解析がなされてこなかった。そこで、今回、遺伝性鉄芽球性貧血の全国的調査を行い、これまで把握されていないその疫学・病態を明らかにする臨床研究を計画した。具体的には、全国的なアンケート調査を行い、一次調査で鉄芽球性貧血の発症頻度、臨床像を解析し、赤血球以外の血球の異常・染色体異常・形態の異常・鉄芽球性貧血の原因となる薬剤の服用の有無・家族歴の有無などから、遺伝性鉄芽球性貧血が疑われる症例を抽出する。これらの症例について、これまで報告されている *ALAS2* を含めた遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の解析を行い、遺伝性鉄芽球性貧血症例を確定する。確定症例の中での XLSA およびその他の遺伝性鉄芽球性貧血の発症比率、それ

ぞれの病態の相違を検討し、最終的に遺伝性鉄芽球性貧血の診断指針、特に後天性鉄芽球性貧血との鑑別診断法および治療指針を確立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 予備調査：遺伝性鉄芽球性貧血の症例把握のために鉄芽球性貧血の全体の症例数の調査を行う実態把握の予備調査を行う。対象は、成人領域は全国の日本文血液学会認定施設および血液学会評議員の所属施設、計493施設、および小児領域は小児科施設、小児血液学会評議員所属施設、計593施設である。効率化と重複アンケートの回避のために、この予備調査は、成人領域は特発性造血障害調査研究班（班長自治医科大学小澤敬也教授）、小児領域は、先天性赤芽球癆（Diamond Blackfan貧血：DBA、班長：弘前大学伊藤悦朗教授）、先天性角化不全症（DC、班長：名古屋大学小島勢二教授）、Congenital Dyserythropoietic Anemia（CDA、班長：聖路加国際病院真部淳医長）と合同で行った。
2. 一次調査：予備調査で鉄芽球性貧血の症例が確認された施設に対し、臨床病態を解析するための一次調査を依頼する。一次調査の調査項目は、発症年齢、性別、家族歴の有無、薬剤服用歴・アルコール摂取などの生活歴、血球計数、鉄関連検査項目（鉄、TIBC、UIBC、フェリチン）を含む生化学検査、骨髄検査所見（染色体分析結果を含む）、治療歴、鉄過剰による臓器障害の有無である。
3. 二次調査：家族歴、発症年齢などから遺伝性鉄芽球性貧血が強く疑われる症例、もしくは血球計数で認められる異常が貧血のみで、骨髄所見で異形成や染色体異常がない症例については遺伝性鉄芽球性貧血疑い症例として二次調査の対象とする。これら二次調査対象症例について、これまでに報告されている遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行い、遺伝性鉄芽球性貧血の診断を確定する。確定した症例について、*ALAS2* の変異の割合、他の原因遺伝子の変異の割合について、その比率を明らかにする。これまで報告されている遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異が認められない症例については、連鎖解析などにより、原因遺伝子を同定する。具体的な遺伝子解析の方法は以下の通りである。
 - a) 解析対象とした遺伝子は *ALAS2* 遺伝子に加え、近年、遺伝性小球性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として報告された、ATP binding cassette subfamily B member 7 (*ABCB7*)²², Glutaredoxin 5 (*GLRX5*)²³, Solute Carrier Family 25 member A38 (*SLC25A38*)²⁴ の計 4 遺伝子。全ての症例においてまず *ALAS2* 遺伝子の変異の有無を検索し、*ALAS2* 遺伝子に変異を認めない場合には他の遺伝子の変異の有無について検索をおこなった。

b) 遺伝子変異の検索方法

各遺伝子の exon 部分とその近傍を表 1 から 4 に示す primer を用いて polymerase chain reaction (PCR)法により増幅し、アガロースゲルで電気泳動した後に PCR 産物を精製し、PCR で用いたプライマーを用いて PCR 産物の塩基配列を決定した。(直接塩基配列決定法) さらに、*ALAS2* 遺伝子については、組織特異的発現制御に関わる事が既に知られている、転写開始点の上流約 200 bp までの近位プロモーター領域²⁵と第 8 イントロンのエンハンサー領域²⁶についても同様の方法を用いて変異の有無を検討した。近位プロモーター領域、エンハンサー領域およびエクソン領域に変異が同定された場合には、該当変異が single nucleotide polymorphism (SNP)として登録されているかについて National Center for Biotechnology Information が公開している SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) の検索を行なった。

4. 原因遺伝子の違いによる病態の相違について検討し、臨床像・血液検査所見を基にした鑑別診断基準を作成する。

倫理的配慮

一次調査は、遺伝子検査を含まない診療情報のみの観察研究であるが、二次調査は遺伝子検査を含む介入研究であるため、主治医に患者本人もしくは保護者への説明・同意の取得がなされた上で、申請者が遺伝子解析を行う。申請者の遺伝子解析研究は所属施設の倫理委員会で承認済みであるが、当該研究の参加については主治医が所属するそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得る。

C. 結果

1. 遺伝性鉄芽球貧血の疫学

- a) 予備調査：成人領域の日本血液学会認定施設および血液学会評議員の所属施設、計493施設、および小児領域は小児科施設、小児血液学会評議員所属施設、計593施設を対象に行った予備調査において、成人領域の施設49.7%、小児領域の施設66%から回答を得た。予備調査の段階で、全国で遺伝性鉄芽球性貧血疑い例14例、後天性鉄芽球性貧血疑い例286例、計300例の鉄芽球性貧血症例が確認された（図1）。
- b) 一次調査：予備調査で鉄芽球性貧血の症例が確認された施設に対し、臨床病態を解析するための一次調査を依頼した。その結果本年度研究終了時点で、42例のデータが回収された。一次調査で得られたデータを解析したところ、後天性鉄芽球性貧血 MDS-RCMD (myelodysplastic syndrome-refractory cytopenia with multilineage dysplasia) 24例、MDS-RARS (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with ring sideroblasts) もしくは遺伝性鉄芽球貧血疑い例14例、遺伝性鉄芽球貧血確定例4例の診断に至った。MDS-RCMDの内訳は、染色体異常があり、多系統の細胞に異形成を認めるものもしくは赤血球以外の血球減少を認めるもの12例、染色体異常はないが、多系統の細胞に異形成を認めるものもしくは赤血球以外の血球減少を認めるもの11例、染色体異常の有無は不明だが、多系統の細胞に異形成を認めるもの1例であった。MDS-RARS (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with ring sideroblasts) もしくは遺伝性鉄芽球貧血疑いの内訳は、CDA (congenital dyserythropoietic anemia) 疑い1例、遺伝性鉄芽球性貧血（疑い）5例、MDS-RARS（疑い）として8例であった。遺伝性鉄芽球性貧血（疑い）例は、発症年齢、家族歴から遺伝性が強く疑われる症例であり、MDS-RARS（疑い）例はすべて成人例である。MDS-RARS（疑い）のうち、1例は染色体異常(+8,+21)があるものの、骨髓に異形成がなく、XLSAにおいて有効であるビタミンB6に反応して貧血の改善を認めている。残り7例は全例染色体異常を認めず、うち3例はerythroblastにのみ異形成を認め、その他4例には異形成は認めなかった。これら14例のうち、4例は二次調査として遺伝子解析を本研究期間に行い、残り10例についても今後解析の予定である。なお、一次調査での遺伝性鉄芽球貧血確定例4例は、本研究以前にALAS2遺伝子の変異が確認されているXLSAが3例、PMPS (Pearson Marrow-Pancreas Syndrome) が1例であった。

2. 遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子解析

一次調査で遺伝性鉄芽球性貧血が疑われる症例 4 症例について遺伝子解析を行った。各症例の臨床データを表 5 に示す。このうち、2 症例については *ALAS2* 遺伝子の変異が確認された。一例は第 5 エクソンに変異が認められ、561 番目の Guanine が Thymine に変異していた(G561T)。この結果、170 番目のアミノ酸である Arginine が Leucine に置換される(R170L)。もう一例は第 11 エクソンに変異が認められ、1737 番目の Thymine が Cytosine に変異していた (T1737C)。この結果、562 番の Valine→Alanine に置換される(V562A)。その他の 2 例については *ALAS2*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC25A38* いずれの遺伝子においても変異が認められず、現在新たな遺伝子の同定を試みている。二次調査の調査結果を加味した鉄芽球性貧血の割合を図 2 に示す。

3. 遺伝性鉄芽球性貧血の病態解析

一次調査・二次調査の診断をもとに、遺伝性鉄芽球性貧血確定症例、疑い症例、後天性鉄芽球性貧血症例に分け、各検査項目の結果をグループごとに比較解析した。その結果を表6に示す。これら調査項目のうち、後天性鉄芽球性貧血群と比較して、遺伝性鉄芽球性貧血確定群で有意にMCV、CRPは低値であり、血清鉄値は高い傾向が認められた。また、予想された通り、発症年齢は遺伝性鉄芽球性貧血確定群で低く、後天性鉄芽球性貧血群では性差が認められなかったのに対し、遺伝性鉄芽球性貧血確定群は全員が男性であった。治療について解析ができた症例のうち、なんらかの治療が行われたのは、遺伝性鉄芽球性貧血3例中3例、遺伝性鉄芽球性貧血(疑)10例中8例、MDS-RCMD-RS24例中19例であり、遺伝性鉄芽球性貧血症例では全例VitB6が奏効した。興味深いことに、疑い症例においても7例中4例でVitB6が奏効している。輸血によるヘモクロマトーシスが疑われた症例は、MDS-RCMD-RS 1例のみであった。予後については、42例中39例で追跡が可能であり、遺伝性鉄芽球性貧血症例は全例生存、疑い症例では1例死亡し、死因は敗血症であった。MDS-RCMD-RS症例24例のうち、7例は死亡。死因は肺炎2例、白血病化1例、MDS2例、移植後慢性GVHD2例であった。

D. 考察

研究の目的である遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類・治療法の確立のためには、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の鑑別が必須であることから、まず、本研究では鉄芽球性貧血全体の疫学と病態の解析を行うこととした。具体的には、予備調査にて鉄芽球性貧血の症例把握のための調査を行い、予備調査にて鉄芽球性貧血症例を有する施設に対し、一次調査として病態解析のための臨床データ回収調査を行った。この調査解析により、遺伝性鉄芽球性貧血が疑われる症例を抽出することが可能となり、二次調査として遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行った結果、現時点で、遺伝性鉄芽球性貧血の診断確定 6 例が得られた。これら 6 例中 5 例で *ALAS2* 遺伝子に変異が認められ、二次調査で新たに同定された 2 例の変異部位は第 5 エクソンの R170L 変異と第 11 エクソンの V562A であった。第 5 エクソンに認められた遺伝子変異については欧米から既に報告されているが²⁶、第 11 エクソンの変異はこれまでに報告されていない。*ALAS2* 遺伝子は全部で 11 のエクソンで構成されているが、このうち、第 5、第 9 エクソンがコードする部分は ALAS-E タンパク質の酵素の活性中心を形成すると予想されており²⁷、諸外国の施設からの報告でも変異の報告が多い領域である。この部分を構成するアミノ酸は種を超えて保存されており、また、アイソザイムである ALAS1 タンパク質(*ALAS-N*)とも相同性が高い²⁸。従って、この部分におけるアミノ酸置換を伴う遺伝子変異は酵素活性に影響を与える可能性が高いと考えられている。一方、エクソン 11 における変異の報告は諸外国からはあまり多くはないが、本邦では 3 症例で異なる変異が同定されている。このエクソンは ALAS-E タンパク質のカルボキシル末端をコードしており、その部分を構成するアミノ酸の配列はヒトの *ALAS-N* との間でもあまり保存されておらず、また、細菌由来の ALAS はその部分の配列を欠失している²⁹。この部分がヒトにおいてどのような機能を果たしているのかについては現在のところは不明であるが、これまでの我々の *in vitro* の検討では、エクソン 11 のアミノ酸置換を伴う変異はいずれも酵素活性に影響を与えることから、この部分は ALAS-E タンパク質の活性中心に近い部分に位置する可能性が高いのではないかと考えている。

欧米からの報告²¹によれば、本研究と同様に、遺伝性鉄芽球性貧血症例のうち *ALAS2* 遺伝子の変異が発症原因と考えられる症例が最も多く、69 例中 31 例（約 45%）で、*SLC25A38* の変異が原因と考えられる症例は 69 例中 12 例（約 17%）であった。残りの 26 例（約 38%）における原因遺伝子は不明であるとされている。今回の解析結果を見る限り、日本人には *SLC25A38* の変異による遺伝性鉄芽球性貧血はあまり多くはないのかもしれない。また、今回遺伝子解析を行った 4 例のうち 2 例で原因遺伝子が現在のところ同定されていない。この 2

症例は現段階では、疑い例としているが、発症年齢から遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が極めて高く、今後研究が進むに伴い本邦においても原因不明例が増えていくことが予想される。これら原因遺伝子が不明の症例に関しては、小球性ではない遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として報告されている、Pseudouridine synthase 1 (PUS1), Solute Carrier Family 19 member A2 (SLC19A2) 遺伝子の変異の有無や、ミトコンドリア DNA の欠失²¹の可能性についても検討する必要があると考えている。一方で、これらの症例では、今回変異の有無を検索した遺伝子の未だに明らかにされていない転写調節領域に変異を有する可能性も否定できず、また新たな原因遺伝子の変異が発症に関わっている可能性についても考慮すべきであろう。いずれにせよ、既知の原因遺伝子に変異が同定されない家系について連鎖解析などの詳細な検討を行ない、それらの家系における原因遺伝子の同定を試みる事が必須であると考えられる。その結果、既知の原因遺伝子の新たな発現調節領域の同定や、遺伝性鉄芽球性貧血の全く新たな原因遺伝子の同定が期待される。

性差、年齢、血液検査などの臨床情報を解析した結果、後天性鉄芽球性貧血群と比較して、遺伝性鉄芽球性貧血確定群で有意に MCV、CRP は低値であり、血清鉄値は高い傾向が認められた。これらの結果から、鉄芽球性貧血の中でも、小球性貧血を呈し、血清鉄値が高い症例は遺伝性鉄芽球性貧血が強く疑われることが明らかとなった。ただし、小球性貧血を呈し、血清鉄値が高い疾患としてサラセミアが存在する。骨髓所見が得られればサラセミアと遺伝性鉄芽球性貧血との鑑別は可能であるが、末梢血液データのスクリーニングのみでは両者の鑑別が難しいケースがあり得る可能性があり、今後、サラセミア症例と遺伝性鉄芽球性貧血症例の血液データを比較して、簡便な鑑別方法を確立する必要があるかもしれない。後天性鉄芽球性貧血において CRP が高い理由は、不明であるが、白血球系列の異常を伴う MDS の背景を反映して、感染症の合併例が多かった可能性があり、遺伝性と後天性の鑑別において CRP 値の臨床的意義は重要ではないものと思われる。また、予想された通り、発症年齢は遺伝性鉄芽球性貧血確定群で低く、後天性鉄芽球性貧血群では性差が認められなかったのに対し、遺伝性鉄芽球性貧血確定群は全員が男性であった。この性差については、遺伝性鉄芽球性貧血のほとんどが、ALAS2 遺伝子の変異による XLSA であったためと思われる。本邦においても遺伝性鉄芽球性貧血の中で XLSA の頻度が最も高いと考えられ、遺伝性と後天性の鑑別において、やはり男性症例であることは重要であると考えられる。治療についても、XLSA の頻度が最も高いことを反映して、治療情報が得られた遺伝性鉄芽球性貧血症例全例において VitB6 が有効であった。興味深いことに、疑い症例においても VitB6 が有効な症例が少なからず認められており、今後これらの症例については、遺伝子解析により ALAS2

遺伝子の変異が確認される可能性があると思われる。

引用論文

1. Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001:2991-3062.
2. Cotter PD, Baumann M, Bishop DF. Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinate synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:4028-4032.
3. Cox TC, Bottomley SS, Wiley JS, Bawden MJ, Matthews CS, May BK. X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr388-to-Ser substitution in erythroid 5-aminolevulinate synthase. *N Engl J Med*. 1994;330:675-679.
4. Furuyama K, Fujita H, Nagai T, et al. Pyridoxine refractory X-linked sideroblastic anemia caused by a point mutation in the erythroid 5-aminolevulinate synthase gene. *Blood*. 1997;90:822-830.
5. Harigae H, Furuyama K, Kudo K, et al. A novel mutation of the erythroid-specific delta-Aminolevulinate synthase gene in a patient with non-inherited pyridoxine-responsive sideroblastic anemia. *Am J Hematol*. 1999;62:112-114.
6. Harigae H, Furuyama K, Kimura A, et al. A novel mutation of the erythroid-specific delta-aminolaevulinate synthase gene in a patient with X-linked sideroblastic anaemia. *Br J Haematol*. 1999;106:175-177.
7. Furuyama K, Uno R, Urabe A, et al. R411C mutation of the ALAS2 gene encodes a pyridoxine-responsive enzyme with low activity. *Br J Haematol*. 1998;103:839-841.
8. Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase gene (ALAS2) in the original family described by Cooley. *Blood*. 1994;84:3915-3924.
9. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest*. 1995;96:2090-2096.
10. May A, Bishop DF. The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia. *Haematologica*. 1998;83:56-70.
11. Cotter PD, May A, Li L, et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia:

increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. *Blood*. 1999;93:1757-1769.

12. Zhu P, Bu D. [A novel mutation of the ALAS2 gene in a family with X-linked sideroblastic anemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2000;21:478-481.

13. Cazzola M, May A, Bergamaschi G, Cerani P, Rosti V, Bishop DF. Familial-skewed X-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset X-linked sideroblastic anemia in carrier females. *Blood*. 2000;96:4363-4365.

14. Hurford MT, Marshall-Taylor C, Vicki SL, et al. A novel mutation in exon 5 of the ALAS2 gene results in X-linked sideroblastic anemia. *Clin Chim Acta*. 2002;321:49-53.

15. Bekri S, May A, Cotter PD, et al. A promoter mutation in the erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene causes X-linked sideroblastic anemia. *Blood*. 2003;102:698-704.

16. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood*. 2003;101:4623-4624.

17. Furuyama K, Harigae H, Heller T, et al. Arg452 substitution of the erythroid-specific 5-aminolaevulinate synthase, a hot spot mutation in X-linked sideroblastic anaemia, does not itself affect enzyme activity. *Eur J Haematol*. 2006;76:33-41.

18. Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol*. 2009;46:371-377.

19. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinate synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics*. 1990;7:207-214.

20. Kasturi J, Basha HM, Smeda SH, Swehli M. Hereditary sideroblastic anaemia in 4 siblings of a Libyan family--autosomal inheritance. *Acta Haematol*. 1982;68:321-324.

21. Bergmann AK, Campagna DR, McLoughlin EM, et al. Systematic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:273-278.

22. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet*. 1999;8:743-749.

23. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood*. 2007;110:1353-1358.

24. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet.* 2009.
25. Surinya KH, Cox TC, May BK. Transcriptional regulation of the human erythroid 5-aminolevulinate synthase gene. Identification of promoter elements and role of regulatory proteins. *J Biol Chem.* 1997;272:26585-26594.
26. Edgar AJ, Vidyatilake HM, Wickramasinghe SN. X-linked sideroblastic anaemia due to a mutation in the erythroid 5-aminolaevulinate synthase gene leading to an arginine170 to leucine substitution. *Eur J Haematol.* 1998:55-58,
27. Astner I, Schulze JO, van den Heuvel J, Jahn D, Schubert WD, Heinz DW. Crystal structure of 5-aminolevulinate synthase, the first enzyme of heme biosynthesis, and its link to XLSA in humans. *Embo J.* 2005;24:3166-3177.
28. Furuyama K, Kaneko K, Vargas PDt. Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;213:1-16.
29. Munakata H, Yamagami T, Nagai T, Yamamoto M, Hayashi N. Purification and structure of rat erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase. *J Biochem.* 1993;114:103-111.

E. 結論

本邦において、300例に上る鉄芽球性貧血症例が存在することが明らかとなった。このうち遺伝性鉄芽球性貧血は現時点で疑い例を含めると20例近くに上る。本研究により、遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子変異の解析基盤が確立されたことから、今後診断の確定が可能となり、臨床データの解析とあわせ、遺伝性鉄芽球性貧血の病態が明らかになっていくものと考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

ALAS2のExon11に遺伝子変異(T1731C変異)を認めたピリドキシン反応性X-linked鉄芽球性貧血の1例

玉井佳子、太田健、山形和史、張替秀郎、古山和道、対馬健一、福田眞作、高見秀樹 2009年第71回日本血液学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 参 考 資 料

アンケート 回答用紙

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類・治療法の確立研究班」
「特発性造血障害調査研究班」

鉄芽球性貧血の疫学・病態解析に関する 多施設共同後方視的研究

Q1. 2000 年 1 月以降、貴科におきまして鉄芽球性貧血と診断された症例はありますか？（□にレ点をご記入下さい）また、ご経験がある場合、その具体的な症例数をお書き下さい。

- ☐ あり → (例)
- ☐ 遺伝性鉄芽球性貧血
- ☐ 後天性鉄芽球性貧血
- ☐ 薬剤性、中毒性
- ☐ 骨髄異形成症候群（鉄芽球性不応性貧血）
- ☐ その他

☐ なし

Q2. Q1 で「あり」とお答えいただいた症例につきまして、一次調査にご協力いただけますか。

- ☐ はい
- ☐ いいえ

【最後に、以下の欄にご記入をお願い致します。】

貴施設名	
お問い合わせにお答え いただける方	
電話番号	
e-mail	

今回のアンケートはこれで終了です。全ての疾患で症例が「ない」という回答の場合でも、同封の返信封筒をご利用いただき、ご返信いただきますようお願い申し上げます。

研究事務局：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学
張替 秀郎 TEL：022-717-7165
 FAX：022-717-7497
 E-mail：harigae@mail.tains.tohoku.ac.jp

別紙 2

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立」班

鉄芽球性貧血の疫学・病態解析に関する多施設共同後方視的研究

症例登録票

データセンター FAX : 022-717-7497

送付日 : (西暦) 年 月 日

<登録医師 記入欄>

医療機関名					
科 名					
登録医師					
登録医師 連絡先	住所	〒			
	TEL		FAX		
	e-mail				
施設別患者 匿名化 ID			性別	☐ 男性 ☐ 女性	
生年月日	(西暦) 年 月 日 (歳)		診断時の年齢	歳	
貴施設における 診断	☐ 遺伝性鉄芽球性貧血 ☐ 後天性鉄芽球性貧血 ☐ 薬剤性、中毒性 ☐ 抗結核薬 ☐ 鉛 ☐ アルコール性 ☐ その他() ☐ 骨髄異形成症候群 (鉄芽球性不応性貧血) ☐ 基礎疾患に伴うもの ☐ 関節リウマチ ☐ その他()				

データセンター使用欄

登録番号		受付日	
------	--	-----	--

別紙 4

各施設 郵送→研究事務局

(一次調査用紙 6-1)

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立」班

「鉄芽球性貧血の疫学・病態解析に関する研究」

一次調査用紙

登録番号 _____

施設名 _____

施設連絡先 tel _____

登録医師 _____

診断時の情報		
内服薬	抗リウマチ薬	☐ なし ☐ あり
家族歴	鉄芽球性貧血	☐ なし ☐ あり 続柄 ()
	ポルフィリン症	☐ なし ☐ あり 続柄 ()
生活歴	アルコール摂取	☐ なし ☐ あり (☐ 診断時も摂取 ☐ 禁酒後) _____ml/日を_____年
既往歴	関節リウマチ	☐ なし ☐ あり (発症年齢 _____) (治療 ☐ なし ☐ あり ())