

201024131A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成23（2011）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. 分担研究報告

1. 遺伝性鉄芽球性貧血患者で同定されたALAS2変異の表現型の検討 ----- 19

古山和道

2. 成人領域の調査研究 ----- 27

小澤敬也

3. 小児科領域の調査研究 ----- 30

小島勢二、伊藤悦朗、真部淳、土屋滋

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 35

IV. 研究成果の刊行物、別冊 ----- 37

I. 総括研究報告

研究要旨

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、環状鉄芽球はミトコンドリアにおける鉄の異常蓄積により形成される。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と、骨髄異形成症候群をはじめとする後天性鉄芽球性貧血に大別され、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として、ヘム合成、鉄—硫黄クラスター合成に関わる遺伝子、ミトコンドリア遺伝子など複数の遺伝子が報告されている。鉄芽球性貧血、特に遺伝性鉄芽球性貧血は希少疾患であるため、調査研究が行われたことはなく、その疫学や病態は不明である。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結果、本年度研究終了時点で、134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結果、後天性鉄芽球性貧血MDS-RCMD (myelodysplastic syndrome-refractory cytopenia with multilineage dysplasia) 68例、MDS-RARS (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with ring sideroblasts) 40例、MDS-RAEB (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with excess blasts) 9例、遺伝性鉄芽球性貧血17例の診断に至った。遺伝性鉄芽球性貧血症例の内訳は本研究以前にALAS2遺伝子の変異が確認されているXLSAが6例、PMPS (Pearson Marrow-Pancreas Syndrome) が1例であり、残りの10例は、家族歴、発症年齢などの情報から遺伝性鉄芽球性貧血と診断された。

臨床病態について、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、ヘモグロビンが低値で、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、鉄芽球性貧血全体では、MDS-RCMDが最も多く、遺伝性鉄芽球性貧血の中では、ALAS2の変異によるX連鎖性鉄芽球性貧血が最も多いことが示唆された。今後、遺伝性鉄芽球性貧血症例で遺伝子変異が認められない症例を解析し、新たな原因遺伝子の同定を試みる予定である。

研究分担者

小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学教授

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

伊藤悦朗 弘前大学大学院医学系研究科小児科学教授

真部淳 聖路加国際病院小児科医長

小澤敬也 自治医科大学内科学部門血液内科学教授

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

鉄芽球性貧血は、骨髄における環状鉄芽球の出現を特徴とする貧血であり、環状鉄芽球はミトコンドリアにおける鉄の異常蓄積により形成される。鉄芽球性貧血は、遺伝性鉄芽球性貧血と、骨髄異形成症候群をはじめとする後天性鉄芽球性貧血に大別され、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子として、ヘム合成、鉄—硫黄クラスター合成に関わる遺伝子、ミトコンドリア遺伝子など複数の遺伝子が報告されている¹⁻⁵ (図 1、表 1)。鉄芽球性貧血、特に遺伝性鉄芽球性貧血は希少疾患であるため、調査研究が行われたことはなく、その疫学や病態は不明である。遺伝性鉄芽球性貧血のうち最も解析が進んでいる鉄芽球性貧血は、ヘム合成系の初発酵素である赤血球型 5-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS-2)の変異による X 連鎖性鉄芽球性貧血(XLSA)であり、その多くは ALAS-2 の補酵素である VitB6 の投与が有効とされている⁶。これまで、申請者らが解析した XLSA の中には、ヘモグロビン値 3.5g/dl の著明な貧血がビタミン B6 の投与にて正常化した症例や⁷、81 歳で発症した症例も含まれており⁸、鉄芽球性貧血の中には適切な診断・治療がなされていれば、貧血の改善が得られる遺伝性鉄芽球性貧血症例が存在するものと推測される。そこで、今回、臨床データ解析・分子遺伝学的解析からなる調査研究を行うことにより、遺伝性鉄芽球性貧血の発症頻度・病態を明らかにし、遺伝性鉄芽球性貧血の診断および治療指針を確立することを計画した。本研究を遂行するためには、効率的にできるだけ多数例を解析する必要があることから、成人では後天性鉄芽球性貧血を含む骨髄異形成症候群を解析対象とする「特発性造血不全症調査研究班」、小児では先天性骨髄不全症である「先天性角化不全症、Diamond Blackfan 貧血、Congenital dyserythropoietic anemia に関する研究班」と共同で、症例数把握のための予備調査を平成 21 年度からすすめてきた。特に小児血液領域では症例の中央診断システムが確立されていることから、これらの研究班と連携することにより稀少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の症例蓄積が期待できる。本年度はこの予備調査の結果を踏まえ、把握できた鉄芽球性貧血症例を対象にその病態を明らかにする

ために臨床情報を回収し、まず本邦における鉄芽球性貧血の病態を明らかにする。さらに得られた臨床情報をもとに遺伝性鉄芽球性貧血症例を抽出し、遺伝子解析を行い、変異遺伝子を同定する。最終的に、臨床情報をもとにした疫学・病態解析、そして遺伝子解析による分子診断の結果をもとに、遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準を確立することを目的とする。これまでに、鉄芽球性貧血を一つの疾患単位として捉えた調査研究はなく、また、その調査解析を入り口として症例を絞り、遺伝子解析を行うことで遺伝性鉄芽球性貧血を拾い上げるというアプローチは国内外を通じてない。このアプローチにより、後天性鉄芽球性貧血と遺伝性鉄芽球性貧血の鑑別診断、さらに本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の分子病態を明らかにすることができると考えている。さらに、本研究を通じて遺伝性鉄芽球性貧血の複数にわたる原因遺伝子の遺伝子解析基盤を構築することも本研究の重要な一つの目的である。

B. 研究方法

1. **一次調査**：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）、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、骨髓検査所見（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。
2. **二次調査**：家族歴、発症年齢などから遺伝性鉄芽球性貧血と診断した症例を二次調査の対象とする。これら二次調査は、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である。二次調査対象症例について、*ALAS2* 遺伝子の変異の割合、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、全エクソンシーケンス法などにより、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、小球性遺伝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), Glutaredoxin 5 (GLRX5)², Solute Carrier Family 25 member A38 (SLC25A38)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 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と第 8 イントロンのエンハンサー領域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。

3. **鑑別診断基準**：一次調査、二次調査の結果から、後天性鉄芽球性貧血と遺伝性鉄芽球性貧血との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

成人領域は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、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、2000年以降に鉄芽球性貧血と診断した症例の有無について確認する予備調査を行ったところ、全国で計299例の鉄芽球性貧血症例が確認された。この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、134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結果、後天性鉄芽球性貧血MDS-RCMD (myelodysplastic syndrome-refractory cytopenia with multilineage dysplasia) 68例、MDS-RARS (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with ring sideroblasts) 40例、MDS-RAEB (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with excess blasts) 9例、遺伝性鉄芽球性貧血17例の診断に至った。遺伝性鉄芽球性貧血は、家族歴、発症年齢などの臨床情報から診断したが、すでに遺伝子解析で変異遺伝子が同定されている症例も含まれている。

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26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38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4例であった。

MDS-RARS (myelodysplastic syndrome-refractory anemia with ring sideroblasts)の内訳は、染色体異常があり、異形成を認めるもの12例、染色体異常はないが、異形成を認めるもの16例、染色体異常はあるが、異形成を認めないもの3例、染色体異常、異形成ともに認めないもの8例、染色体異常を認めず異形成の有無が不明であるもの1例であった。これらの結果を表2に示す。MDS-RAEBの内訳は、RAEB1が4例、RAEB2が5例であった。

遺伝性鉄芽球性貧血症例の内訳は本研究以前にALAS2遺伝子の変異が確認されているXLSAが6例、PMPS (Pearson Marrow-Pancreas Syndrome) が1例であり、残りの10例は、家族歴、発症年齢などの情報から遺伝性鉄芽球性貧血と診断された。

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。

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と診断された症例6症例について遺伝子解析を行った。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。1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)。これまで報告されている *ALAS2* 遺伝子と本研究で確認できた *ALAS2* 遺伝子変異を表3に示す。その他の4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。

これまでの遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子解析のまとめを図3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症例、後天性鉄芽球性貧血症例 (MDS-RCMD、MDS-RARS) 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4および表5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ヘモグロビン値、MCV は低値であり、血清鉄値は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。

D. 考察

本年度は、予備調査に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、134例の鉄芽球性貧血症例の臨床データが得られた。その結果、後天性鉄芽球性貧血が遺伝性に比べ多かったものの、遺伝性鉄芽球性貧血 17 症例を確認することができた。

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、ヘモグロビンは低値であり、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。この点についてはサラセミアとの鑑別が必要となるが、本邦においてはサラセミア症例はヘテロ接合体が多く、小球性を呈するものの貧血が軽度であることから鑑別が可能と思われる。貧血が中等度以上の症例の場合、多くは骨髄穿刺がなされるため、サラセミアと遺伝性鉄芽球性貧血の鑑別は確実になされるものと考えられる。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 X-連鎖性鉄芽球性貧血 (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、遺伝性とサラセミアとの鑑別において、男性症例であることは重要であると考えられる。

欧米からの報告⁹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かったものの、グリシンのトランスポーターである *SLC25A38* 遺伝子の変異が比較的高い頻度で認められている。アミノレブリン酸の合成はヘム合成の最初のステップであり、赤血球では *ALAS2* によって、スクシニル CoA とグリシンの重合が触媒され進行する。*SLC25A38* はこのグリシンのトランスポーターであると考えられており、この遺伝子の変異による遺伝性鉄芽球性貧血の病態は *ALAS2* 遺伝子の変異による XLSA と類似している。*SLC25A38* 遺伝子の変異は、米国、カナダ、ヨーロッパで報告されており、その他、アジアなどの地域では確認されていない。この結果および欧米の報告から、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は地域間、人種間で異なることが示唆される。

今回の遺伝性鉄芽球性貧血 17 例のうち、8 例で原因遺伝子が現在のところ同定されていない。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 の欠失の可能性についても検討する必要があると考えているが、これらの遺伝子変異による鉄芽球性貧血は、神経、筋など他の臓器に障害がある「syndromic type」である。今回の調査研究で変異遺伝子が未同定の症例で、これらの多臓器の障害は明らかでないことから、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ない。もちろん、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り、これらの症例では全エクソンシーケンスなどによる原因遺伝子の同定を試みる必要がある。逆に「syndromic type」の遺伝性鉄芽球性貧血を幅広く拾い上げるためには、血液領域の学会との連携も考慮すべきかもしれない。

MDS 症例の解析から、後天性鉄芽球性貧血では MDS-RCMD が最も多く、ついで MDS-RARS が多かった。現在、臨床経過を含めた予後についても解析中である。また血液検査以外のデータについても解析中であるが、染色体検査で MDS-RCMD において 8 番染色体の異常が多い傾向が認められている。この他、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子が位置している染色体に異常を有する例も存在しており、今後、これらの症例の解析により、後天性鉄芽球性貧血の発症に遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の異常が関与しているかどうか明らかになるものと思われる。

引用論文

1. Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet.* ;41:651-653. 2009
2. Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* **110**: 1353-1358. 2007
3. Shimada Y, Okuno S, Kawai A, et al. Cloning and chromosomal mapping of a novel ABC transporter gene (hABC7), a candidate for X-linked sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet* **43**:115-122. 1998
4. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr.* 1979;95:976-84.
5. 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.

6. May A, Bishop DF. The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia. *Haematologica*. 1998;83:56-70.
7. 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.
8. Furuyama K, Harigae H, Kinoshita C, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia following hemodialysis. *Blood*. 2003;101:4623-4624.
9. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, et al. Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer*.; **54**:271-278. 2010

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17例が確認され、現時点で確認し得た変異遺伝子はALAS-2遺伝子のみであった。この結果および欧米の報告から、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は地域間、人種間で異なることが示唆される。今後変異遺伝子が不明の症例の解析から、新たな遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子が同定されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 大場理恵、張替秀郎：遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立. 先天性造血不全シンポジウム 千葉浦安市（平成23年2月4日）

2) Ohba R, Furuyama K, Tsuchiya S, Manabe A, Ito E, Kojima S, Ozawa K, Harigae H

Epidemiological and Genetic Analysis of Sideroblastic Anemia --- Multicenter Study In Japan

52nd ASH annual meeting and exposition Dec.4-7 2010 Orland

2. 論文発表

1) Harigae H, Furuyama K.

Hereditary sideroblastic anemia: pathophysiology and gene mutations.

Int J Hematol. 92:425-31. 2010

2) Tahara T, Yamamoto M, Akagi R, Harigae H, Taketani S.

The low expression allele (IVS3-48C) of the ferrochelatase gene leads to low enzyme activity associated with erythropoietic protoporphyria.

Int J Hematol. 92:769-71 2010

3) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group.

Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle lymphoma.

Cancer Sci, 101:2059-20646. 2010

- 4) Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, Fujiyoshi Y, Heike T, Nakahata T, Akutsu H, Umezawa A, Harigae H, Kira J, Dezawa M.
Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration.
J Neuropathol Exp Neurol. 69:973-85. 2010
- 5) Ichikawa S, Fukuhara N, Yamamoto J, Suzuki M, Nakajima S, Okitsu Y, Kohata K, Onishi Y, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.
Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aggressive NK cell leukemia.
Intern Med. 49:1907-10. 2010;
- 6) Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, Terakura S, Ohashi K, Sakamaki H, Nakao S, Harigae H, Koderu Y.
Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia.
Anticancer Res. 30:2415-8. 2010
- 7) Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K
Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma.
Int J Hematol. 92:563-70. 2010
- 8) Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, Fukuhara N, Okitsu Y, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H.
Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome.
Ann Hematol. 2010 Dec 10.
- 9) Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, Yamada MF, Ohguchi H, Ohnishi Y, Okitsu Y, Fukuhara N, Ohba-Ohtsuka R, Kohata K, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.
Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type.
Leuk Lymphoma. 51:1509-12. 2010

- 10) Onishi Y, Sasaki O, Ichikawa S, Inokura K, Katsuoka Y, Ohba RO, Okitsu Y, Kohata K, Ohguchi H, Fukuhara N, Yokoyama H, Yamada MF, Yamamoto J, Ishizawa K, Kameoka J, Harigae H.

Favorable outcome of unrelated cord blood transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.

Biol Blood Marrow Transplant. 27:1-5. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 遺伝性鉄芽球性貧血

	inheritance	chromosome	gene	mutation	treatment	affected organ
XLSA*	X-linked	Xp11.21	ALAS2	missense	Vit B6	—
XLSA / A**	X-linked	Xq13.1	ABC7	missense	—	Nv
SA /GLRX5	Autosomal recessive?	14q32.13	GLRX5	missense	?	L
SA /SLC25A38	Autosomal recessive?	3p22.1	SLC25A38	missense	?	—
PMPs***	Maternal	mitochondria	mitochondria	deletion	—	P, L, K M, Nv
TRMA****	Autosomal recessive?	1q23.3	SLC19A2	missense	Thiamine	P, H, Nv
MLASA*****	Autosomal recessive?	12q24.33	PUS1	missense	—	M

*X-linked sideroblastic anemia **X-linked sideroblastic anemia with ataxia
 Pearson Marrow-Pancreas Syndrome *Thiamine-responsive megaloblastic anemia
 *****Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia
 P; pancreas, L; liver, K; kidney, M; muscle, Nv; nerve system

図1. 遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子

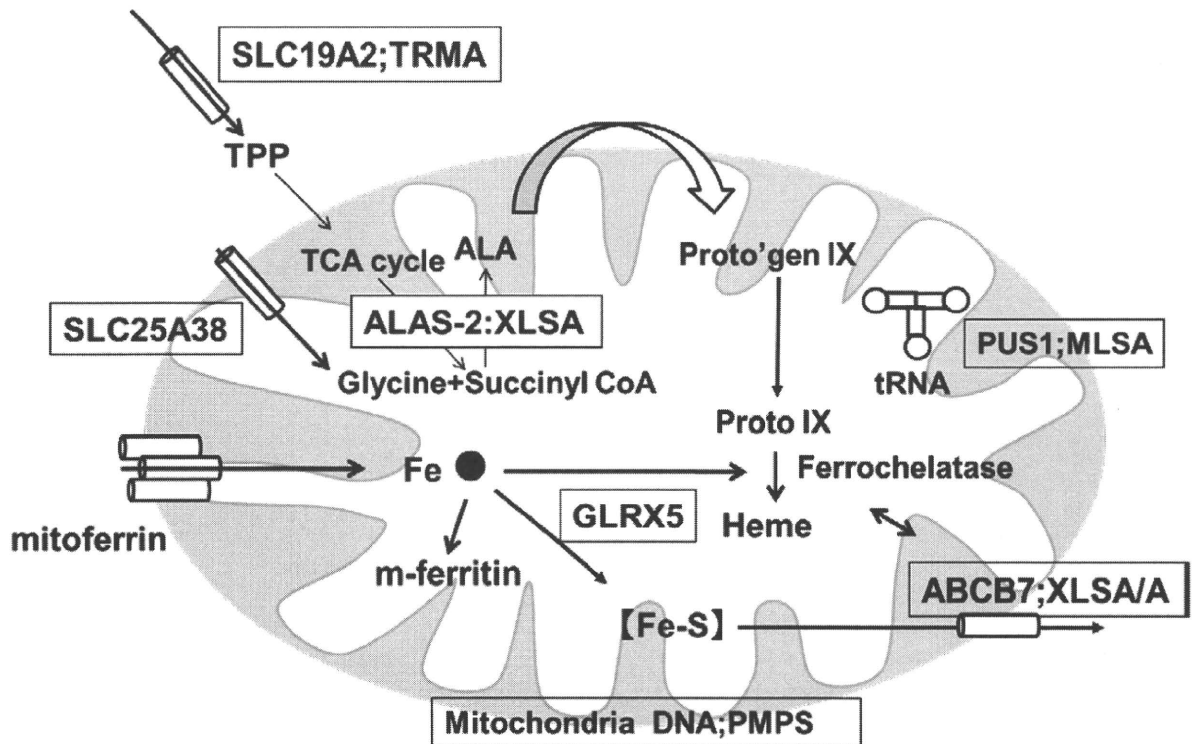


表2. 後天性鉄芽球性貧血(MDS-RCMD, RA)の内訳

	MDS-RCMD	MDS-RS
染色体異常(+)異型性(+)	26例	12例
染色体異常(+)異型性(-)	0例	3例
染色体異常(-)異型性(+)	38例	16例
染色体異常(-)異型性(-)	0例	8例
染色体異常もしくは異型性不明	4例	1例
計	68例	40例

図2. 一次調査・二次調査のまとめ
(2011年4月末日時点)

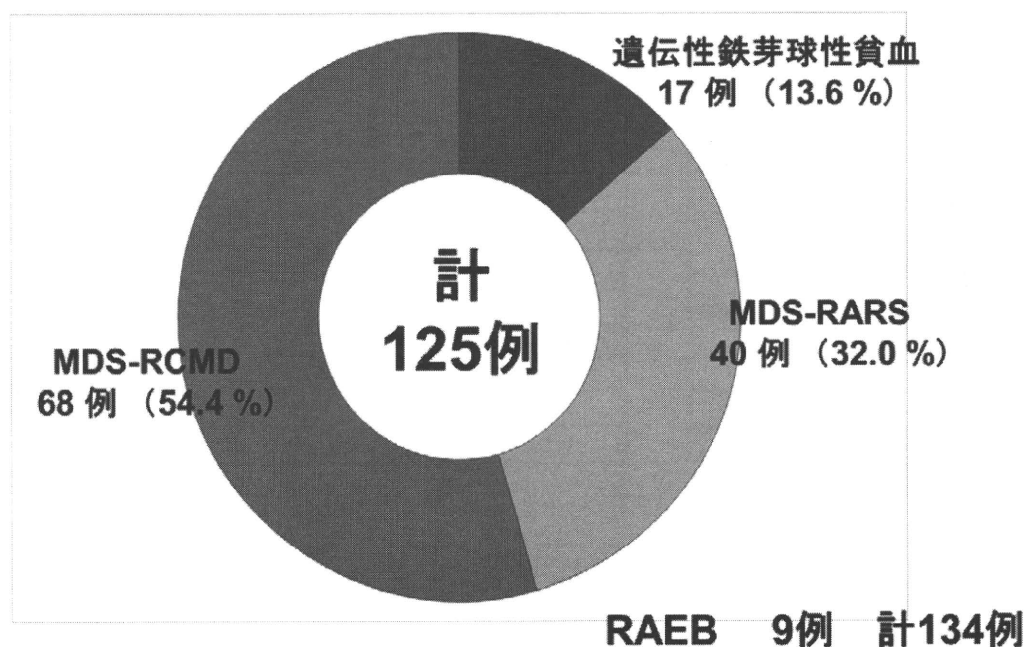


図3. 遺伝性鉄芽球性貧血 17例のまとめ

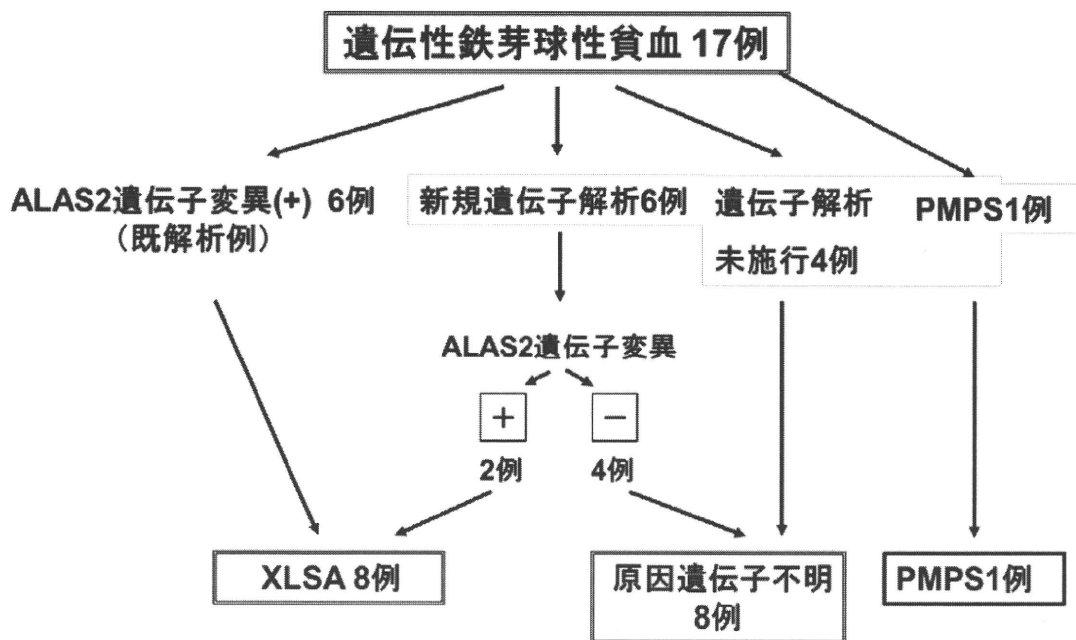


表3. 本調査で認められたALAS2変異

Vit6反応あり
 Vit6反応なし
 Vit6反応性不明

Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	Ex.	substitution	No. of pedigree	
4	L107P	1	6	R227C	1	9	R448Q	3	
	M154I	1		S251P	1		R452	C	6 (3)
	K156E	1		D263N	1			S	2
	D159	N	1	C276W	1			H	8 (2)
Y		1	7		G291S	1	R458H	1	
T161A	1	K299Q		1	I476N	1			
F165L	2	V301A	1	Y506-fs	1				
5	R170	S	1	8	D351R	1	T508S	1	
		C	2 (1)		T388S	1	R517	C	1
		L	3 (2)	9		C395Y		1	G
		H	1		G398D		1	P520L	2
	A172T	1	R411C	4 (1)	H524D	1			
	D190V	1	G416D	1	R559H	1			
	Y199H	1	M426V	1	R560H	3			
	R204	Q	1	R436W	1	V562A	1		
		stop	1			M567I	1		
						S568G	2 (1)		

2010年4月までに74家系で48のALAS2遺伝子変異が確認されている。

表4. 臨床データ 1

		遺伝性 (n=17)	RARS (n=40)	RCMD (n=68)	p値 (遺伝性とRARS)	p値 (遺伝性とRCMD)
性別	M	15	27	42		
	F	2	13	26		
発症年齢中央値		19.5 (± 17.9)	73(± 11.0)	72(± 13.2)	<0.01	<0.01
白血球(/μl)		5524 (± 2105)	4641 (± 2260)	4065 (± 1730)	0.18	<0.01
赤血球(x10 ⁴ /μl)		369.8 (± 115.3)	244.2 (± 43.4)	240.9 (± 55.1)	<0.01	<0.01
ヘモグロビン(g/dl)		7.1 (± 2.1)	8.7 (± 1.7)	8.3 (± 1.8)	<0.01	0.02
MCV(fl)		72.6 (± 16.6)	106.9 (± 9.0)	106.4 (± 9.3)	<0.01	<0.01
血小板(x10 ⁴ /ml)		27.6 (± 11.4)	25.3 (± 14.2)	24.2 (± 24.6)	0.56	0.58
網状赤血球(‰)		13.4 (± 10.9)	18.2 (± 10.7)	22.0 (± 20.5)	0.14	0.10

表5. 臨床データ 2

	遺伝性 (n=17)	RARS (n=40)	RCMD (n=68)	p値 (遺伝性とRARS)	p値 (遺伝性とRCMD)
Total bilirubin(mg/dl)	1.3 (± 1.0)	1.3 (± 1.0)	1.2 (± 0.7)	0.92	0.54
AST(GOT) (IU/l)	31.9 (± 25.3)	25.7 (± 12.4)	27.8 (± 21.2)	0.23	0.50
ALT(GPT) (IU/l)	30.7 (± 33.2)	23.3 (± 16.2)	26.5 (± 20.2)	0.15	0.45
LDH (IU/l)	232.2 (± 111.7)	238.2 (± 91.6)	233.6 (± 84.1)	0.83	0.96
CRP(mg/dl)	0.13 (± 0.15)	0.21 (± 0.56)	1.04 (± 3.71)	0.48	0.34
Serum iron(μg/dl)	206.2 (± 78.1)	170.5 (± 74.2)	168.5 (± 65.9)	0.12	0.05
UIBC(μg/dl)	81.6 (± 109.0)	94.9 (± 88.0)	81.5 (± 60.5)	0.65	0.99
ferritin(ng/ml)	1096.5 (± 1089.1)	758.8 (± 842.6)	785.9 (± 977.1)	0.22	0.26