

201128037A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 張替 秀郎

平成24(2012)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. ALAS2 遺伝子変異の評価法に関する研究----- 17

古山和道

2. 小児科領域の調査研究 ----- 22

小島勢二、伊藤悦朗

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

IV. 研究成果の刊行物、別冊 ----- 27

# 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に関わる遺伝子の先天性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・遺伝子変異を明らかにする臨床研究を計画した。本年度はまず、臨床データが得られた148例の鉄芽球性貧血症例の予後を解析した。診断からの平均観察期間はそれぞれ遺伝性鉄芽球性貧血が30.5ヶ月、refractory anemia with ring sideroblast (RARS)が23か月、refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)が19.5ヶ月であった。この観察期間中、遺伝性鉄芽球性貧血18例中16例が、RARS47例中41例が、RCMD72例中52例が生存しており、myelodysplastic syndrome-with ring sideroblast (MDS-RS) に比べ遺伝性の予後が良好であることが示唆された。さらに、遺伝性とMDS-RSに分け、それぞれの臨床データを解析した。MDSの染色体異常については、RARS、RCMD いずれにおいても最も頻度が高く認められた染色体異常は+8であったが、それぞれの予後を反映して、予後不良染色体である-7についてはRCMDのみで認められた。また、既報の通り、MDS-RS12例中8例でRNAスプライシングコンプレックスの構成分子である*SF3B1*遺伝子の変異が認められた。遺伝性鉄芽球性貧血については、遺伝子解析結果から最終的にx-linked sideroblastic anemia (XLSA) 10例、peason pancreas-marrow syndrome (PMPS) 1例、原因遺伝子不明7例に分類できた。一方で、*SF3B1*遺伝子の変異は遺伝性鉄芽球性貧血症例では認められず、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血での遺伝的背景は異なることが示唆された。

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

伊藤悦朗 弘前大学大学院医学系研究科小児科学教授

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、このうち、後天性鉄芽球性貧血はRCMDおよびRARSなどの骨髄異形成症候群(MDS)と、アルコールや化学物質や薬剤による二次性の鉄芽球性貧血から構成される。

一方で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に関わる遺伝子の変異により発症する。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<sup>1-5</sup> (図 1、表 1)。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 Vit.B6 の投与が有効とされている<sup>6</sup>。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 Vit.B6 の投与にて正常化した症例や<sup>7</sup>、81 歳で発症した症例も含まれており<sup>8</sup>、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。従って、遺伝性鉄芽球性貧血と MDS を主とした後天性鉄芽球性貧血を鑑別することは、適切な治療を行う上で極めて重要であり、そのためには MDS と遺伝性鉄芽球性貧血と臨床的病態の相違を検討する必要がある。また、遺伝子レベルでの発症機序の異同についても、未だ明らかになっておらず重要な検討課題である。

そこで、本研究では遺伝性鉄芽球性貧血の発症頻度・病態を明らかにし、後天性鉄芽球性貧血のそれと比較することにより、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。平成 23 年度は 21、22 年度に得られた臨床情報を回収し、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血 (MDS) との病態・遺伝的背景の相違を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

1. 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。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。このアンケート調査は後天性の鉄芽球性貧血を含め行った。この調査により、後天性鉄芽球性貧血の病態と遺伝性鉄芽球性貧血の病態の比較が可能となる。
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、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した。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した。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)*<sup>2</sup>, *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) また、ごく最近RARSにおいて高頻度に変異が認められることが報告されたRNAスプライシング経路の遺伝子である*SF3B1*遺伝子についても変異の有無を解析し、MDSと遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝的背景の相違について検討した<sup>9</sup>。

## 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. 鉄芽球性貧血の予後

本年度はまず、臨床データが得られた148例の鉄芽球性貧血症例の予後を解析した。148例の内訳は図2の通りである。診断からの平均観察期間はそれぞれ遺伝性鉄芽球性貧血が30.5ヶ月、RARSが23か月、RCMDが19.5ヶ月であった。この観察期間中、遺伝性鉄芽球性貧血18例中16例が、RARS47例中41例が、RCMD72例中52例が生存しており、MDS-RSに比べ遺伝性の予後が良好であることが示唆された（表2）。MDSの中でもRARSに比べRCMDの予後が不良であった。RCMDの死因については白血病化、移植後のGVHD等が含まれており、RCMDにおいては白血病への進展例や高リスク症例の比率が多いことがうかがわれた。

### 2. 後天性鉄芽球性貧血の臨床像

RARSやRCMD について、異型性の有無、染色体異常についても解析を行った。RCMDについては、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27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41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。RARSについては、染色体異常があり、異形成を認めるもの 13例、染色体異常はないが、異形成を認めるもの 20例、染色体異常はあるが、異形成を認めないもの 4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2例であった。これらの結果を表3に示す。RARS、RCMD いずれにおいても最も頻度が高く認められた染色体異常は+8であった（図3）。予後不良染色体である-7についてはRCMDのみで認められ、RARS では認められなかった。遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子である*ABC7*が位置する染色体に関連する異常、*idic (X) (q13)*がRCMDの1例で認められた。アルコール性鉄芽球性貧血症例については1例認められた。その症例の臨床経過を図4に示す。本症例は当初RARSが疑われたが、断酒により肝機能の改善とともに貧血の改善が認められアルコール性と診断された。

MDSの遺伝子変異については、既報通り、*SF3B1*遺伝子の変異が高頻度に認められた（表4）。

### 3. 鉄芽球性貧血の遺伝子解析

これまでの遺伝性鉄芽球性貧血の遺伝子解析結果を表 5, 6 に示す。

18 例の遺伝性鉄芽球性貧血のうち、3 例では DNA 解析が行い得なかった。PMPS が疑われる 1 例については現在解析中である。18 例中 10 例で *ALAS2* 遺伝子の変異が確認された。このうち、3 例において 170 番目のアミノ酸である Arginine 残基の置換が認められた。2 例は R170L、1 例は R170C である。さらに、



411番目と452番目のアミノ酸である Arginine 残基の置換がそれぞれ2例ずつで認められた(R411C, R452C)。臨床的にR411CはVit.B6反応性変異であり、R452CはVit.B6不応性変異であった。これらの所見から、本邦におけるALAS2蛋白質変異のhot spotは170番目、411番目および452番目のアミノ酸である Arginine 残基であることが示唆された。また、XLSA10例全体では6例がVit.B6反応性であり、XLSAにおいては高率にVit.B6治療が有効であることが明らかとなった。また、遺伝子解析が行えなかった症例においてもVit.B6反応性の症例が複数認められた。これらの症例の多くは臨床所見からXLSAが強く疑われた。一方で、MDSにおけるVit.B6反応症例は少数であり、また反応も一時的であった(表7)

さらに、MDSで高頻度に変異が認められた*SF3B1*遺伝子について解析を行ったが、解析を行った遺伝性鉄芽球性貧血症例においてはその変異は認められなかった(表5, 6)。*ALAS2*、*ABCB7*、*GLRX5*、*SLC25A38*いずれの遺伝子においても変異が認められなかった4例については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5に示す。

## D. 考察

今回の調査解析により、148 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 18 症例を確認することができた。

臨床情報を解析した結果、予後については、MDS-RSに比べ遺伝性鉄芽球性貧血の予後が良好であることが示唆された。MDSの中ではRARSに比べRCMDの予後が不良であった。RCMDの死因については白血病化、移植後のGVHD等が含まれており、RCMDにおいては白血病への進展例や高リスク症例の比率が多いことがうかがわれた。また、染色体異常について解析した結果、RARS、RCMDともに+8が最も多い異常であったが、予後不良染色体である-7はRCMDのみで認められることが明らかとなった。この染色体異常は臨床的予後の差異を説明する重要な所見であると考えられる。一方で、遺伝性鉄芽球性貧血は良性疾患であるため白血化のリスクがないことが、死亡例が少ない理由であると思われる。遺伝性鉄芽球性貧血症例の死因に心不全が含まれているが、この原因が輸血による鉄過剰である可能性は否定できない。

ALAS2 遺伝子の変異について、2 例において 411 番目と 452 番目のアミノ酸である Arginine 残基の置換が、3 例において 170 番目のアミノ酸である Arginine 残基の置換が認められた。従って、変異部位についてはホットスポットが存在することが示唆される。また、XLSA 10 例全体では 6 例が Vit.B6 反応性であり、XLSA においては高率に Vit.B6 治療が有効であることが明らかとなった。一方で、MDS 症例に対する Vit.B6 治療の有効例はごく少数であり、効果も一過性であった。従って、MDS に対する Vit.B6 の投与については不確実と言わざるを得ない。

今回の遺伝性鉄芽球性貧血 18 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は、これらの多臓器の障害は明らかでないことから、syndromic type ではない鉄芽球性貧血の原因となる ALAS2 や SLC25A38 遺伝子の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

域以外の学会との連携も考慮すべきかもしれない。

MDS と遺伝性鉄芽球性貧血の分子基盤の異同については明らかではない。ただし、現時点では、MDS において高頻度で変異が認められる RNA スプライシングコンプレックスの構成分子である *SF3B1* 遺伝子の変異は遺伝性鉄芽球性貧血症例では認められておらず、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血での遺伝的背景は異なることが示唆される。

#### E. 謝辞

最後に本研究で貴重な臨床情報、検体をご提供いただいた先生方に深謝申し上げます。また、*SF3B1* 遺伝子変異解析については東京大学がんゲノミクスプロジェクト吉田健一博士、小川誠司博士に多大なる協力をいただいた。改めて深謝申し上げます。

#### 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. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-69.
10. 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、遺伝性鉄芽球性貧血は18例が確認され、現時点で確認し得た変異遺伝子は*ALAS2*遺伝子のみであった。予後については、MDS-RSに比べ遺伝性の予後が良好であった。また、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血での遺伝的背景については、後天性鉄芽球性貧血で高頻度に変異が認められたRNAスプライシングコンプレックスの構成分子である*SF3B1*遺伝子の変異が遺伝性鉄芽球性貧血症例では認められないことから、互いに異なることが示唆された。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) 藤原亨、菊地浩子、五十嵐和彦、張替秀郎  
へムを介したヘプシジン発現制御機構の解明  
第35回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会 2011年9月10日～11日  
徳島
  2. 論文発表
    - 1) Kadirvell S, Furuyama K, Harigae H, Kiriko K, Tamai Y, Ishida Y, Shibahara S.  
The carboxyl-terminal region of erythroid-specific  
5-aminolevulinatase synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and  
protein stability  
*Exp Hematol*. Jan 21.
    - 2) 張替秀郎.  
血小板増多を伴う後天性鉄芽球性貧血  
*血液フロンティア* 第21巻・第7号 5-8. 2011

- 3) 張替秀郎.  
遺伝性鉄芽球性貧血の病態と診断  
日本小児血液学会雑誌 第25巻・第3号 118-122. 2011
- 4) 大場理恵、張替秀郎  
鉄過剰症に対するデフェラシロクス治療  
検査と技術 第39巻・第3号 168-172. 2011
- 6) 張替秀郎. 遺伝性鉄芽球性貧血/診療の参照ガイド  
難治性疾患の診療ガイド. 南江堂. 232-236. 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

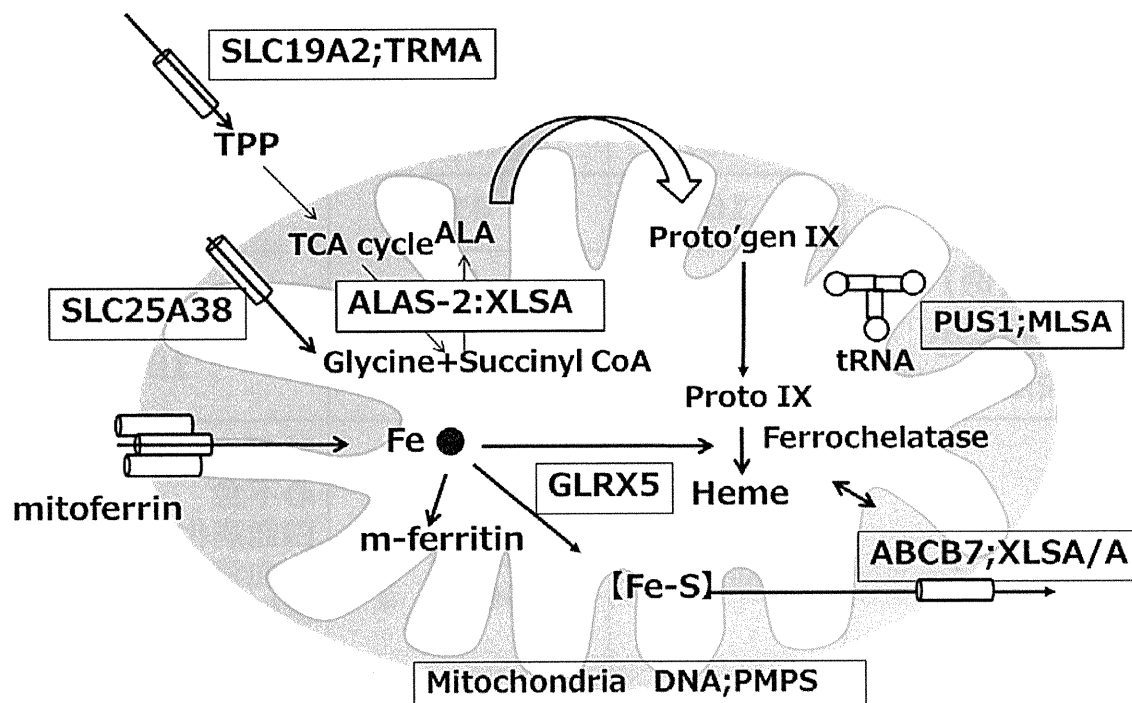
\*\*\*Pearson Marrow-Pancreas Syndrome

\*\*\*\*Thiamine-resposove megaloblastic anemia

\*\*\*\*\*Mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia

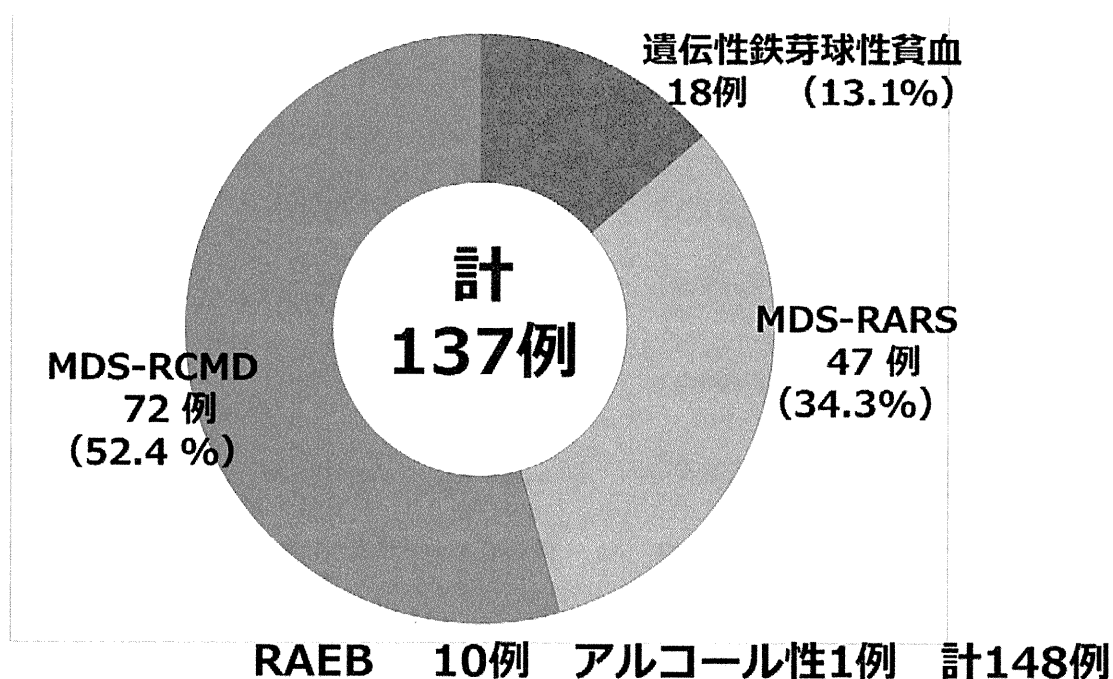
P; pancreas, L; liver, K; kidney, M; muscle, Nv; nerve system

## 図1. 遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子





## 図2. 一次調査・二次調査のまとめ



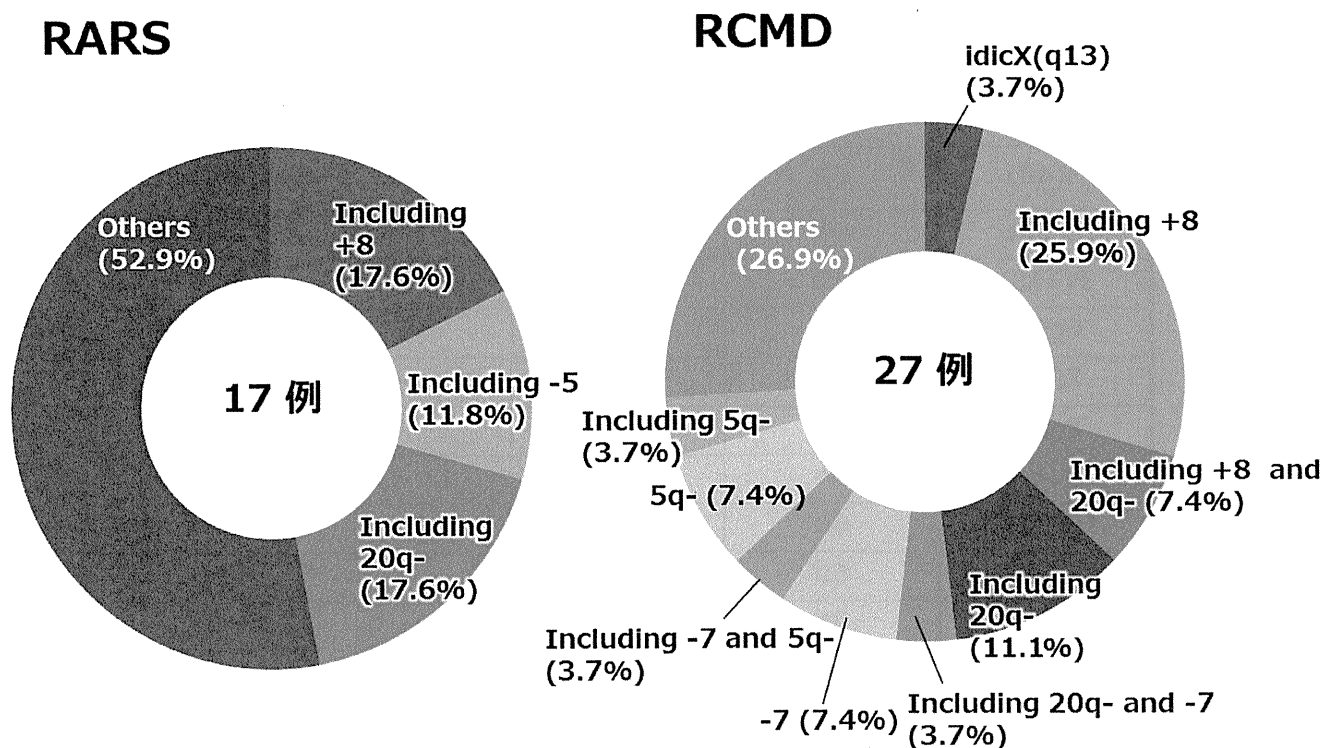
## 表2. 鉄芽球性貧血の予後

	遺伝性 (18例)	RARS (47例)	RCMD (72例)
生存 (例)	16	41	52
死亡 (例)	2	6	20
診断からの 観察中央期間 (月)	30.5	23.0	19.5
死因(例)	心不全 1 敗血症 1	肺炎 2 白血病化 1 その他 3	肺炎 7 心不全 3 白血病化 2 敗血症 1 慢性GVHD 2 その他 5

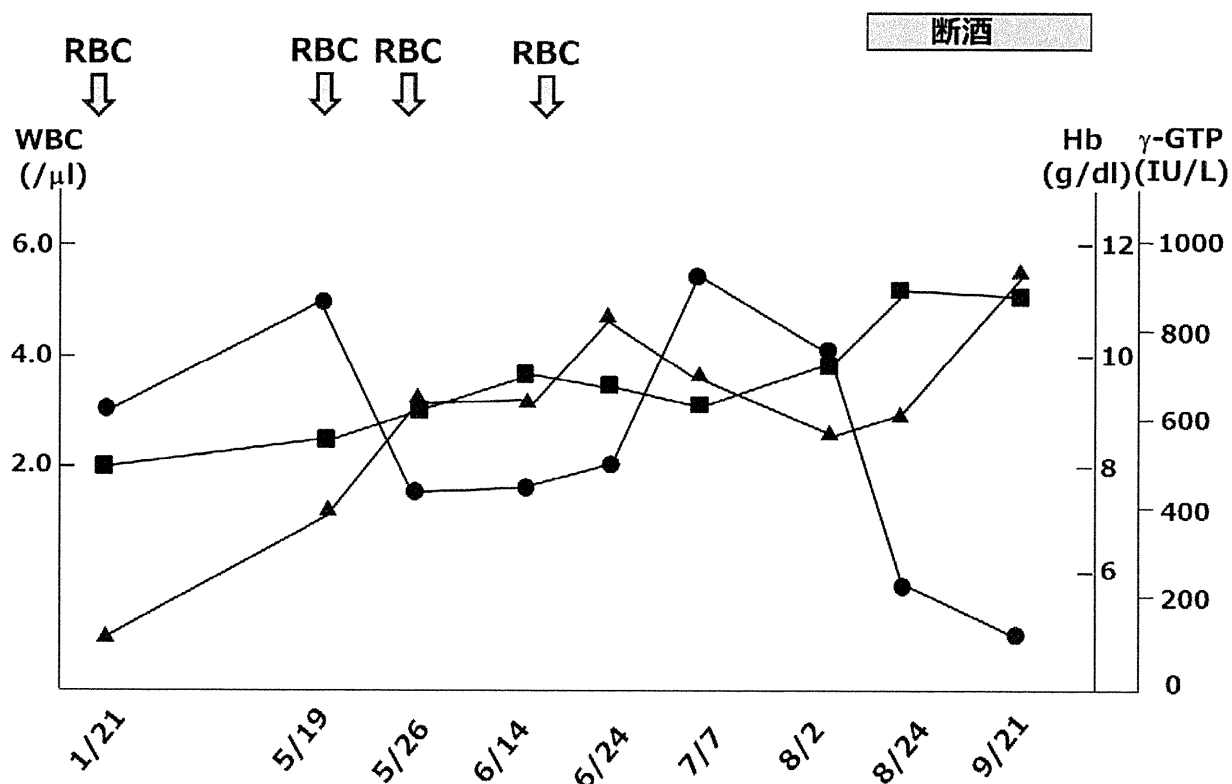
表3. 後天性鉄芽球性貧血（MDS-RCMD, RA）の内訳

	MDS-RCMD	MDS-RS
染色体異常（+）異型性（+）	27例	13例
染色体異常（+）異型性（-）	0例	4例
染色体異常（-）異型性（+）	41例	20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	2例
計	72例	47例

図3. MDSの染色体異常



### 図4. アルコール性鉄芽球性貧血症例



### 表4. MDS(RARS)におけるSF3B1の変異

case number (登録No)	診断時の年齢	性別	染色体異常	position of SF3B1 mutation
1(37)	82	M	-	E622D
2(48)	57	M	-	N626S
3(40)	60	M	Including +8	K700E
4(56)	60	M	-	K700E
5(118)	73	F	-	-
6(57)	74	F	-	H662Q
7(53)	76	M	-	K700E
8(11)	67	F	-	K700E
9(150)	64	M	-	-
10(151)	66	M	-	K666E
11(147)	50	F	-	-
12*	31	F	-	-



## 表5. 遺伝性鉄芽球性貧血(XLSA)のまとめ

No	発症年齢	性別	position of ALAS2 mutation	SF3B1 mutation	Hb at onset (g/dl)	MCV at onset (fl)	increment of Hb by Vit B6 treatment (g/dl)
1	0	M	R170C	N/D	4.8	52.5	1.7
2	20	M	R411C	N/D	4.8	52.5	5.2
3	68	M	R452C	-	6.0	67.3	No effect
4	17	M	D190V	N/D	8.9	66.9	No effect
5	36	M	R452C	-	7.4	70.0	No effect
6	36	M	M567I	N/D	6.5	64.4	3.4
7	14	M	V562A	-	8.1	61.2	4.7
8	31	M	R170L	-	4.1	50.8	8.1
9	3	M	R411C	-	5.4	54.4	2.9
10	62	M	R170L	N/D	8.0	73.9	No effect

N/D: not done

## 表6. 遺伝性鉄芽球性貧血(XLSA以外)のまとめ

No	発症年齢	性別	家族歴	gene mutation							Hb (g/dl)	MCV (fl)	Vit B6 の効果
				ALAS2	SLC 25A38	GLRX5	ABCB7	SLC 19A2	PUS1	SF3B1			
11	19	M	-	-	-	-	-	-	-	-	7.8	73.9	-
12	4	M	-	-	-	-	-	-	-	-	6.6	73.6	-
13	0	M	+	-	-	-	-	-	-	-	3.9	65.0	-
14	20	M	+	-	-	-	-	-	-	-	7.6	82.0	+
15	0	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	6.8	88.1	N/D*
16	32	M	-	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	11.2	69	+
17	36	M	N/A	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	10.8	67.3	+
18	18	F	+	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	9.3	96.2	+

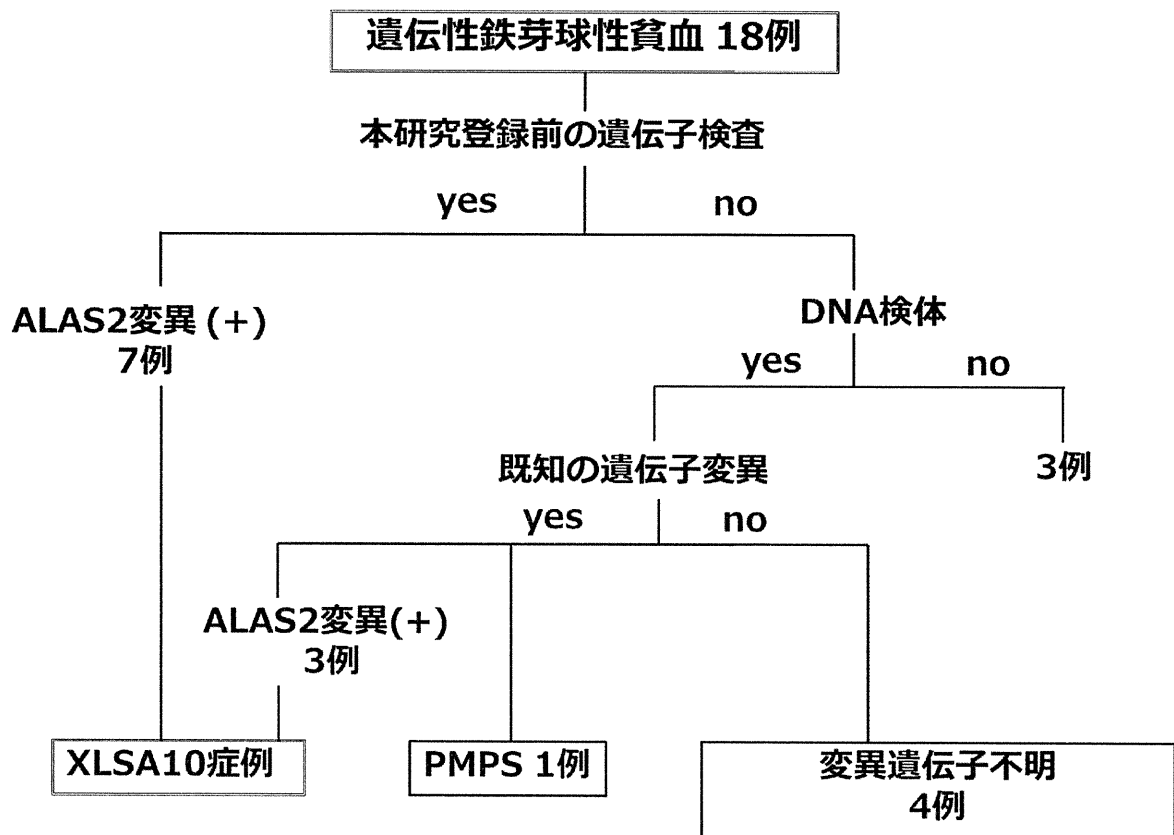
N/D: not done, N/A: not available

\*Vit B6 was not administered due to PMPS

## 表7. 鉄芽球性貧血における ビタミンB6への反応性

	Vit B6 therapy (例)	有効 (例)	最大Hb増加値 (g/dl)
遺伝性	18	10	4.7(±2.7)
MDS-RARS	19	4	2.0(±0.4)
MDS-RCMD	26	1	2.2

### 図5. 遺伝性鉄芽球性貧血 18例のまとめ



## Ⅱ. 分担研究報告書