

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断ガイドラインの作成に関する研究

遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データ・遺伝子解析

研究分担者 張替秀郎（東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野 教授）

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。稀少疾患である遺伝性鉄芽球性貧血の臨床データの解析や遺伝子変異については、東北大学が拠点として解析している。最も代表的な遺伝性鉄芽球性貧血は、赤血球における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 (ALAS2) の変異により発症する X 連鎖性鉄芽球性貧血 (XLSA) であるが、既知の遺伝子に変異が認められない症例も複数存在し、その発症機序は十分に解明されていない。今回、新たに 2 例の遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出し、登録・解析を行った。

A．研究目的

鉄芽球性貧血 (sideroblastic anemia) は骨髄に環状鉄芽球が出現することを特徴とする難治性貧血であり、遺伝性鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の 2 つに大きく分類される。先天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稀な疾患であるため、その頻度、病態については不明である。本研究では、本邦における遺伝性鉄芽球性貧血の病態、遺伝子異常を明らかにし、鉄芽球性貧血の診断ガイドラインを確立させることを目的とする。

B．研究方法

難治性疾患克服事業「遺伝性鉄芽球性貧血の診断基準と治療法の確立」班から引き続き行っている全国調査で見出された症例・家系について既知の鉄芽球性貧血の原因遺伝子の変異解析を行う。既知の遺伝子変異が認められない家系については、「稀少小児遺伝性血液疾患の迅速な原因究明及び診断・治療法の開発に関する研究」班において次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析を行う。この解析において候補遺伝子が見出された場合は、本班でその機能解析を行う。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析研究について所属施設の倫理委員会の承認を得る。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、遺伝子解析を行う。

C．研究結果

本年度の一例目の新規症例は 2012 年生まれの女児、家族歴なし。生後 3 ヶ月頃より赤血球の系統のみの低下を来しており、赤血球輸血依存状態であった。明らかな外表奇形は認めず。これまでの精査から、再生不良性貧血は血球形態から否定的、サラセミア・Diamond-Blackfan 貧血も否定的、溶血所見無し、染色体検査は正常核型、であった。さらに、末梢血検査から小球性貧血、フェリチン高値、骨髄検査にて環状鉄芽球を認めているため、鉄芽球性貧血の診断目的で本調査研究に登録された。現在、本人及び両親の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析を施行中である。

二例目は 2014 年生まれの男児、家族歴なし。出生後より汎血球減少あり、骨髄検査を行ったところ、赤芽球中の環状赤芽球比率 68% を認めたため、Pearson 疑いとして本調査研究に登録となった。登録時点では臍臓症状・神経筋症状無し。本人の末梢

血液細胞を用いた解析の結果、従来 Pearson 症候群で報告のある領域のミトコンドリア DNA 欠損を認めため (GeneBank Accession No. NC_012920 の Position: 8483-13459 に渡る計 4977bp の欠損) Pearson 症候群に伴う鉄芽球性貧血を考えた。現在、他症状出現の有無も含めて経過観察中である。

D . 考察

本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、遺伝性鉄芽球性貧血症例は計 19 例登録され、うち 79%は ALAS2 の異常を認め、一方、欧米で多い SLC25A38 遺伝子変異など既知の遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子は認められなかった (Ohba et al. Ann Hematol 2013)。従って、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子には人種差・地域差がある可能性が示唆された。しかしながら、症例数が少なくまだ結論は得られていない。二例目の症例は生後間もなく汎血球減少を認め、Pearson 症候群の診断に至った。遺伝性鉄芽球性貧血は、その原因遺伝子の機能の多様性から、XLSA 以外は幼少児期より貧血以外に神経・筋・内分泌器など他の臓器に異常を認める場合が多く、また、貧血自体も重症であることが多いため、実際に遺伝性鉄芽球性貧血であったものの、診断がついていない症例が多く存在する可能性を検証する必要がある。そのためには、小児科医との連携が重要であると考えられた。

E . 結論

今回、新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出した。変異未同定の症例については、新規変異遺伝子の解析を進めている。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H. Effect of 5-aminolevulinic acid on erythropoiesis: a preclinical in vitro characterization for the treatment of congenital sideroblastic anemia. **Biochem Biophys Res Commun.**

2014;454:102-108.

- 2) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Kanehira M, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Haematologica** 2014;99:1686-1696.
- 3) Harigae H, Fujiwara T, Furuyama K. Heme metabolism and anemia. **Rinsho Ketsueki** 2014;55:729-734.
- 4) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in GATA-2 deficiency evolving into myelodysplasia and acute leukemia. **Ann Hematol.** 2014;93:1515-1522.
- 5) Fujiwara T, Saitoh H, Inoue A, Kobayashi M, Okitsu Y, Katsuoka Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. 3-Deazaneplanocin A (DZNep), an inhibitor of S-adenosyl-methionine-dependent methyltransferase, promotes erythroid differentiation. **J Biol Chem.** 2014;21:8121-8134.

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Okamoto K, Niikuni R, Takahashi K, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Nakamura Y, Nakajima M, Tanaka T, Harigae H. Exploring potential usefulness of 5-aminolevulinic acid for X-linked sideroblastic anemia. **第56回米国血液学会** (2014年12月, サンフランシスコ).
- 2) Inokura K, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythropoiesis: a potential link to ring sideroblast formation. **第56回米国血液**

学会 (2014年12月, サンフランシスコ).

該当なし

- 3) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **第19回欧州血液学会** (2014年6月, ミラノ).
- 4) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole-genome sequencing in monomac syndrome evolving into myelodysplasia and acute leukemia. **第19回欧州血液学会** (2014年6月, ミラノ).
- 5) Fujiwara T, Fukuhara N, Funayama R, Nariai N, Kamata M, Nagashima T, Kojima K, Onishi Y, Sasahara Y, Ishizawa K, Nagasaki M, Nakayama K, Harigae H. Identification of acquired mutations by whole genome sequencing in MonoMAC syndrome evolving into MDS/AML. **第76回日本血液学会** (2014年10月, 大阪).
- 6) Kamata M, Okitsu Y, Fujiwara T, Nakajima S, Takahashi T, Inoue A, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Role of GATA2 in the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **第76回日本血液学会** (2014年10月, 大阪).
- 7) Niikuni R, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Ichinohasama R, Tanaka T, Harigae H. Exploring the potential usefulness of 5-aminolevulinic acid (ALA) for sideroblastic anemia. **第76回日本血液学会** (2014年10月, 大阪).

3. その他
該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録

