

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

遺伝性鉄芽球性貧血

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。希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。研究期間内に 3 例の新規症例が登録され、うち 2 例において原因遺伝子が同定された。

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

1 例目の新規症例は 41 歳男性、貧血精査の結果、骨髄異形成症候群 (環状鉄芽球を伴う不応性貧血) として赤血球輸血などで加療されていたが、兄弟にも同様の貧血症状を認めることから、遺伝性鉄芽球性貧血の診断依頼目的で紹介となった。データ上、小球性低色素性貧血 (Hb 7.4 g/dL, MCV 66fL, MCH 19.9pg)、鉄過剰症状 (肝腫大、血清フェリチン 2859ng/mL) を認めていた。本人の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Hemizygous 変異 (R170L) が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており (Ohba et al. Ann Hematol 2013)、これが原因遺伝子であると考へた。ビタミン B6 補充は効果を認めないため、現在 5 アミノレブリン酸の有効性・安全性をみる臨床試験を施行中である。

2 例目は 41 歳男性、家族歴なし。小球性貧血の精査のため 18 歳頃に骨髄検査を施行し、鉄芽球性貧血

と診断。以後、患者の自己判断で通院はされていなかった。40歳になり、肝障害・小球性貧血で近医より紹介があり、ヘモクロマトーシスに伴う肝硬変を認めていた。骨髓検査では引き続き環状鉄芽球を認めていたため、遺伝性鉄芽球性貧血の診断依頼目的で紹介となった。本人の末梢血液細胞を用いた遺伝子変異解析の結果、*ALAS2* 遺伝子の Hemizygous 変異(R452H)が同定された。本変異は既報でも同一箇所の変異を認めており (Ohba et al. *Ann Hematol* 2013)、これが原因遺伝子であると考えた。本症例はビタミン B6 補充の効果認め、現在も引き続き加療中である。

3例目は2015年生まれの男児、家族歴なし。ミトコンドリア (Pearson 症候群) 疑いとして本調査研究に登録となった。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、少なくとも広範囲のミトコンドリア DNA 欠損を認めは明らかでなく、引き続きミトコンドリア DNA の変異の有無も含め解析中である。

また2016年度は、2015年度版の先天性骨髓不全症の診断ガイドラインを基に、一般臨床医を対象としたガイドラインの作成を行った。

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25例登録され、うち68%と大多数は*ALAS2*の異常を認めた。*ALAS2*変異に伴う遺伝性鉄芽球性症例の約半数は*ALAS2*の補酵素であるビタミンB6が有効であるが、不応例においては根治的療法がなく重症な経過をたどりうる。現在、ビタミンB6不応例に対しては*ALAS2*にて触媒・産生される5アミノレブリン酸の内服の有効性・安全性について臨床研究を行っている。本研究結果が今後の診断ガイドラインの改訂に寄与しうるかもしれない。

E . 結論

新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出すとともに、先天性骨髓不全症の診断ガイドラインにおける、遺伝性鉄芽球性貧血の項の改訂・策定を行った

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Sawada K, Harigae H. Identification of a novel putative mitochondrial protein FAM210B associated with erythroid differentiation. *Int J Hematol*. 2016;103:387-395.
- 2) Sakurai K, Fujiwara T, Hasegawa S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Yamada-Fujiwara M, Ichinohasama R, Harigae H. Inhibition of human primary megakaryocyte differentiation by anagrelide: A gene expression profiling analysis. *Int J Hematol*. 2016;104:190-199.
- 3) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Okitsu Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates dendritic cell differentiation. *Blood* 2016;128:508-518.
- 4) Kanehira M, Fujiwara T, Nakajima S, Okitsu Y, Onishi Y, Fukuhara N, Ichinohasama R, Harigae H. An LPA1/3 axis governs cellular senescence of mesenchymal stromal cells and promotes growth and vascularization of multiple myeloma. *Stem Cells* (in press)
- 5) Inokura K, Fujiwara T, Saito K, Iino T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythroblasts. *Exp Hematol*. (In press)
- 6) Kobayashi M, Kato H, Hada H, Itoh-Nakadai A, Fujiwara T, Inoguchi Y, Ichianagi K, Muto A, Tomosugi N, Sasaki H, Harigae H, Igarashi K. Iron-heme-Bach1 axis is involved in erythroblast adaptation to iron deficiency. *Haematologica*. (in press)
- 7) Fujiwara T, Sasaki K, Saito K, Hatta S, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Forced FOG1 expression in erythroleukemia cells: induction of erythroid genes and repression of myelo-lymphoid transcription factor PU.1. *Biochem Biophys Res Commun*. (in press)

2. 学会発表

- 1) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Muto A, Fujiwara T, Harigae H, Igarashi K. Transcription Factor Bach1 and Bach2 Operate Erythro-myeloid Competitive Differentiation by Responding to Environmental Changes. **The 58th American Society of Hematology** (2016年, 米国・サンディエゴ) .
- 2) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Kamata M, Tamai Y, Nakamura Y, Kawamata S, Harigae H. Generation of induced pluripotent stem cell-derived erythroblasts from a patient with X-linked sideroblastic anemia. **The 58th American Society of Hematology** (2016年, 米国・サンディエゴ) .
- 3) Kondo A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Sawada K, Harigae H. Identification of a novel putative mitochondrial protein FAM210B associated with erythroid differentiation. **第78回日本血液学会** (2016年10月, 横浜) .
- 4) Saito K, Inokura K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, Shimoda K, Harigae H. Impact of TET2 deficiency on iron metabolism in erythroblasts. **第78回日本血液学会** (2016年10月, 横浜) .
- 5) Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Okitsu Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates dendritic cell differentiation. **第78回日本血液学会** (2016年10月, 横浜) .

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし