

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

Fanconi 貧血の臨床データの解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系細胞移植再生医療科 教授）

研究要旨： Fanconi 貧血（FA）は身体異常、小児期発症の骨髄不全、白血病や高発がんを特徴とし、DNA 修復障害を基盤とした遺伝性疾患である。同種造血細胞移植により、骨髄不全発症例の予後は著しく改善されたが、特に成人後に固形がんを発症する例が増加しており、その対策の確立が急務である。固形がん対策としては、造血細胞移植後の生活指導、パピロームウイルスワクチン接種、患者自身のヘルスリテラシーの獲得が必要である。また、複数診療科による定期的フォローアップの経済負担の軽減も検討すべきである。

A．研究目的

Fanconi 貧血（FA）はDNA修復欠損を基盤に、造血不全、身体奇形、白血病、固形がんなどを呈する稀な遺伝性疾患である。本研究では、我が国におけるFAの病態や遺伝子異常および臨床症状を明らかにし、診断基準や重症度基準を見直し、FAの診療ガイドラインを確立することを目的とする。

B．研究方法

末梢血リンパ球における染色体脆弱検査と、FANCA の multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)を併用し、臨床症状とあわせてFAの診断を行う。FA遺伝子については、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室にて、名古屋大学のターゲットシーケンスの結果を合わせて解析が行われた。さらに、京都大学にてアルデヒド分解酵素（ALDH2）の変異を解析し、臨床データと合わせて検討した。骨髄不全が進行し、輸血依存あるいは重症基準を満たすか、骨髄異形成症候群（MDS）あるいは白血病化した場合も同種造血細胞移植を行う。今回は長期生存例における固形がんの発症について調査した。以上の結果を踏まえてFAの重症度基準、診療ガイドラインの作成および改訂を行った。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施して

いる。「ファンconi 貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が東海大学倫理委員会で承認されている。

C．研究結果

1987年より2017年までに東海大学小児科において同種造血細胞移植を施行したFAは74例で、再移植、再々移植を含めて81回の同種造血細胞移植が施行された。もっとも最近に固形がんの合併を認めたのは2009年11月の移植例であったため、当院で2012年までに同種造血細胞移植を施行し、5年以上長期生存した例を評価対象とした。対象は52例で、このうち15例に固形がんの発症を認めた。舌がんが5例、上顎など他の口腔がんが3例、咽頭がんが2例、食道がんが5例、肝がんが1例、皮膚がん（ボーエン病）が1例で、家2例は舌がんと食道がんの重複がんを発症した。肝がんの1例はHBV、HCVとも陽性であった。慢性GVHDとの関係は明らかでなかったが、前例が移植前処置に3～8Gyの放射線照射を含んでいた。パピロームウイルスについては一部の例で検査したが、陽性例も陰性例も認められた。

死亡は肝がん1例、舌がん1例、食道がん2例、上顎がん1例で、いずれも2003年までの移植例であった。手術を希望しなかった食道がんの1例を除いて、いずれも固形がんの診断が遅かった例が手術や放射線療法にもかかわらず死亡した。手術を希望せず、放射線療法と化学療法を選択した1例は4年8ヶ月生存した。

10例は固形がんの診断後も外科手術、放射線療法、一部の例では化学療法や分子標的療法を併用して生存中であるが、うち2例は再発を繰り返しており、生命予後は極めて不良である。患者に対する発がんリスクの説明が不十分と思われた時期の症例や定期的なフォローアップから漏れた症例に進行期の固形がんが多い傾向があった。

D．考察

FA患者の自然経過は米国の登録データによると、約50%は20歳までに骨髄不全による出血や感染で死亡するか、MDSや白血病に移行するとされており、このような症例には同種造血細胞移植による治療が必須となる。多くは血縁ドナーが得られないために非血縁骨髄ドナーなどの代替ドナー移植となるが、2000年以前の非血縁造血細胞移植の成績は生存率が約30%前後と不良であった。2000年以降、フルダラビンが市販され、少線量の放射線照射や抗胸腺細胞グロブリンや少量のシクロフォスファミドを組み合わせた前処置により、代替ドナー移植の成績も飛躍的に向上した。しかしながら、移植後の長期生存例が増えるに従い、次の大きな障壁として固形がんの発症が待ち受ける年齢を迎えるようになった。

FA患者における移植後の固形がんのリスクとしては、欧米の研究で放射線照射、慢性GVHD、パピロームウイルス、アルコール摂取、喫煙などがあげられている。放射線照射については、現在3Gyまで減量し、さらに甲状腺など感受性の高い臓器は遮蔽しており、またミネソタグループでは1.5Gyまで減量を試みたところ、拒絶頻度の増加を認めて3Gyに戻している。慢性GVHDについては、我が国ではその頻度、重症度が欧米よりも軽く済む可能性があるが、実際に固形がんを認めた症例で、活動性の慢性GVHDががん発症部位に残っていた例はほとんどない。パピロームウイルスについては、欧米では男性を含めてワクチンが推奨されているが、我が国では現在ワクチン接種が滞っている状態であり、早期の改善が期待される。アルコールや喫煙などの生活習慣についての教育の重要性は言うまでもない。

固形がん発症後の経過を見ると、定期的なフォローアップに応じて、発がんのリスクについてもよく理解している患者の場合、固形がんを発症しても比

較的早期に診断され治療されている。固形がんの多くが成人後に発症することから、定期的なフォローアップとともに口腔内の変化や嚥下時の自覚症状など自分の体調に注意し、管理するヘルスリテラシーを身につけるよう指導すべきと考えられる。また、固形がんの発症臓器は様々で、対応する診療科も口腔外科、耳鼻科、消化器内科・外科など多診療科の協力が必要であり、患者の経済的負担を軽減するための方策も必要と考えられる。

E．結論

FA患者の生命予後の改善には固形がん対策が必須であり、造血細胞移植後の生活指導、定期的なフォローアップ、パピロームウイルスワクチン接種、ヘルスリテラシーの獲得が必要である。また、複数診療科による定期的フォローアップの経済負担の軽減も検討すべきである。

F．研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoening M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, Slatter M, Cowan MJ, Stepensky P, Al-Mousa H, Al-Zahrani D, Pai SY, Al Herz W, Gaspar HB, Veys P, Oshima K, Imai K, Yabe H, Noroski LM, Wulfraat NM, Sykora KW, Soler-Palacin P, Muramatsu H, Al Hilali M, Moshous D, Debatin KM, Schuetz C, Jacobsen EM, Schulz AS, Schwarz K, Fischer A, Friedrich W, Cavazzana M. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation and outcome. **Blood** 2017;129:2928-38. doi:10.1182/blood-2016-11-745638. [Epub ahead of print]
- 2) Nishikawa E, Yagasaki H, Hama A, Yabe H, Ohara A, Kosaka Y, Kudo K, Kobayashi R, Ohga S, Morimoto A, Watanabe Ki, Yoshida N, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Long-term outcomes of 95 children with moderate aplastic anemia treated with horse antithymocyte globulin and cyclosporine. **Pediatr Blood Cancer**. 2017;64(5). doi:

- 10.1002/pbc.26305. Epub 2016 Nov 3.
- 3) Sekinaka Y, Mitsuiki N, Imai K, Yabe M, Yabe H, Mitsui-Sekinaka K, Honma K, Takagi M, Arai A, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Muramatsu H, Kojima S, Hira A, Takata M, Ohara O, Ogawa S, Morio T, Nonoyama S. Common Variable Immunodeficiency Caused by FANC Mutations. **J Clin Immunol.** 2017;37(5):434-44. doi:10.1007/s10875-017-0396-4. Epub 2017 May 11.
 - 4) Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Dũng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montañõ AM, Orii K, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2017;23(10):1795-1803. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
 - 5) Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, Kobayashi T, Yabe H, Miyamoto T, Kato K, Suzuki R, Nakao S, Yamazaki H; Adult Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcome of Second Transplantation Using Umbilical Cord Blood for Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2017;23(12):2137-42. doi:10.1016/j.bbmt.2017.08.020. [Epub ahead of print]
 - 6) Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii K, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). **Expert Opin Orphan Drugs.** 2017;5(4):295-307. doi:10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997.
 - 7) Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation Histocompatibility Research Group. Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. **Stem Cells Transl Med.** 2018;7(2):173-79. doi:10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017 Dec 23.
 - 8) Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2018;40(2):137-140. doi:10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]
 - 9) Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito M. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. **Biochem Biophys Res Commun.** 2018;497(2):719-25. doi:10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.
 - 10) 小林武, 大橋一輝, 原口京子, 奥山美樹, 日野雅之, 田中淳司, 上田恭典, 西田徹也, 熱田由子, 高梨美乃子, 飯田美奈子, 室井一男, 矢部普正, 宮村耕一. 本邦における血縁者ドナーからの末梢血幹細胞の事前採取と凍結保存の現状. **臨床血液** 2017;58(11):2205-12. doi:10.11406/rinketsu.58.2205.
 - 11) 小池隆志, 矢部普正. ライソゾーム病に対する造血幹細胞移植- ムコ多糖症に対する移植成績の現状と有効性の評価. **医学のあゆみ** 2018;

264:779-784.

2. 学会発表

- 1) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Miyazaki K, Tsukada N, Iino M, Shinagawa A, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S, Yabe H. The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. **44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation** (2018年3月18-21日, ポルトガル・リスボン) .
- 2) 矢部普正 . バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取 . **第40回日本造血細胞移植学会総会** (2018年2月1-3日, 札幌)

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし