

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的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。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的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 3 歳男児、小球性貧血（Hb 7.0g/dL、MCV 58.8 fL）および骨髄における環状鉄芽球の出現あり、末梢血液細胞を用いた遺伝子解析の結果精査の結果、ALAS2 遺伝子の Hemizygous 変異（p.R170H）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。現在、ビタミン B6 補充の有効性を確認中である。

2 例目は 1 歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうち ALAS2 及び SLC25A38 の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含め全エクソン解析を行い、原因遺伝子の同定を進めている。

3 例目は 49 歳の女性、家族歴なし。大球性貧血（Hb 6.3 g/dL、MCV 112.3 fL）と骨髄環状鉄芽球を認め

る。本人の末梢血液細胞を用いた解析の結果、ALAS2 遺伝子のHeterozygous変異 (p.L515F) を認めた。

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29例登録され、うち69%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は、男児発症、小球性貧血、鉄過剰症を特徴とするが、調査研究の結果、女性の大球性鉄芽球性貧血の一部ではALAS2のHeterozygous変異が病因となりうることが示唆された (Fujiwara et al. Ann Hematol. 2017)。骨髓異形成症候群に伴う鉄芽球性貧血でも大球性鉄芽球性貧血を呈するため、女性において大球性鉄芽球性貧血を認め、さらに造血細胞の異形成に乏しい場合は本症を念頭に置くことも重要である。本研究成果が今後の診療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) Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, Onodera K, Furukawa E, Sano S, Saito K, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Harigae H. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. **Ann Hematol**. 2019 (in press).
- 2) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Morita M, Ono K, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Kawamata S, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts: A key role of ferrous iron in erythroid differentiation and ring sideroblast formation. **Mol Cell Biol**. 2019 (in press).

- 3) Ochi T, Onishi Y, Nasu K, Onodera K, Kobayashi M, Ichikawa S, Fujiwara T, Fukuhara N, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-intensity Conditioning without Antithymocyte Globulin in Adult Patients with Severe Aplastic Anemia. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2019;25:e55-e59.
- 4) Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. **Free Radic Biol Med**. 2019;133:179-185.
- 5) Kato H, Itoh-Nakadai A, Matsumoto M, Ishii Y, Watanabe-Matsui M, Ikeda M, Ebina-Shibuya R, Sato Y, Kobayashi M, Nishizawa H, Suzuki K, Muto A, Fujiwara T, Nannya Y, Cazzola M, Ogawa S, Harigae H, Igarashi K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage choice to cause anemia. **Nat Immunol**. 2018;19: 1059-1070.
- 6) Ishida H, Imamura T, Morimoto A, Fujiwara T, Harigae H. Five-aminolevulinic acid: New Approach for Congenital Sideroblastic Anemia. **Pediatr Int**. 2018;60:496-497.
- 7) Kawakami T, Nakazawa H, Kawakami F, Matsuzawa S, Sudo Y, Sakai H, Nishina S, Sendo N, Sendo Y, Komatsu M, Umemura T, Yamaguti T, Kosho T, Fujiwara T, Harigae H, Ishida F. Successful treatment with vitamin B6 for X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation. **Rinsho Ketsueki** 2018;59:401-406.
- 8) Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. **Haematologica** 2018;103:e188-e191.
- 9) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y,

Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **Tohoku J Exp Med**. 2018;244:41-52. 1)

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Tanaka T, Harigae H. Effect of ALA on in a model of X-linked sideroblastic anemia. **The 6th International ALA and Porphyrin Symposium** (2018年10月27日, 静岡) .
- 2) Fujiwara T, Saito K, Hatta S, Suzuki C, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. The effect of TET2 disruption in human erythroid cells. **The 9th Japanese Society of Hematology International Symposium** (2018年7月27-28日, 京都) .
- 3) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of in vitro model of X-linked sideroblastic anemia. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 4) Ohashi K, Fujiwara T, Onodera K, Saito Y, Ichikawa S, Kobayashi M, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Harigae H. Establishment of a screening system to identify novel GATA-2 transcriptional regulators. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 5) Onishi Y, Fujiwara M, Sano S, Nakagawa R, Kawajiri A, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Fujiwara T, Harigae H. Cyclosporine A treatment for T-cell large granular lymphocyte leukemia: a single-center experience. **第80回日本血液学会** (2018年10月12-14日, 大阪) .
- 1) Saito K, Fujiwara T, Hatta S, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae

H. Generation and molecular characterization of human ring sideroblasts. **The 60th American Society of Hematology** (2018年12月1-4日, 米国・サンディエゴ).

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし