

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

## CDAの臨床データ解析・診療ガイドラインの作成

研究分担者 真部 淳（聖路加国際大学聖路加国際病院小児科 医長）

**研究要旨：** 本研究の目的は Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) の疾患像を明らかにすることである。CDA は先天性の赤血球系細胞の形成異常により、慢性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う疾患である。本年度は CDA の診療ガイドラインを追補修正した。

### A．研究目的

Congenital dyserythropoietic anemia (CDA：先天性赤血球産生異常性貧血) は先天的に赤血球系細胞に形成異常があり、慢性の不応性貧血、無効造血および続発性ヘモクロマトーシスを伴う稀な疾患群であるが、我が国ではこれまでCDAの実態が十分把握されていなかった。本研究により我が国におけるCDAの実態を明らかにし、最終的に効果的診断法や治療ガイドラインを作成することを目的とする。

### B．研究方法

従来行われている日本小児血液学会疾患登録、中央診断事業をもとに、我が国におけるCDAの把握ならびに診断を行う。診断を行うための診断基準、中央形態診断、遺伝子診断のシステムを構築する。疾患の把握は、過去に行われた全国調査を参考に、疑い症例を含みアンケート方式で行う。診断基準については既存のものを参考にすが、軽症で診断基準に合致しないものも存在する可能性があるため、独自のものを作成する。調査は血液専門医だけでなく一般小児科医にも協力してもらう。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験は、

ヘルシンキ宣言に則り、患者の利益を最優先に考えて実施する。

調査フィールドとなる各施設における倫理委員会で承認を得て実施する。

患者および家族に対して面談・介入開始時に統

一した説明文を用いて文書による同意を得る。

同意説明文では、調査を行う目的、介入・面談の内容、協力者に起こりうる利益・不利益について、未成年者の場合には年齢に応じた説明をする。

協力によって得られたデータは、個人情報保護を厳重に行い、研究目的以外には利用しないことを文書による同意を得て実施する。

### C．研究結果

毎年、本疾患の診療ガイドラインを改訂している。また、臨床的にCDAと診断された12例について、エクソーム解析の結果と照合させて検討を行った。

臨床的にCDAタイプ1と診断された3例では全例で*CDNA1*遺伝子に変異が検出された。うち2例ではホモ変異がみられ、1例はコンパウンドヘテロ変異であった。

臨床的にCDAタイプ2と診断された6例ではこのタイプに特徴的とされる*SEC23B*の変異はみられなかった。その代わりに1例においてグルコース-6-リン酸脱水酵素 (G6PD) 欠損症の責任遺伝子である*G6PD*の変異がみられ、他の1例において遺伝性球状赤血球症 (HS) の責任遺伝子である*SPTA1* (spectrin鎖) の変異がみられた。ともに先天性の溶血性貧血である。

臨床的にCDAタイプ3と診断された1例ではこのタイプに特徴的とされる*KIF23*の変異はみられず、またその他の変異もみられなかった。

## D . 考察

我々は我が国でもCDA患者が一定数存在することを示してきたが、諸外国に比べ稀なためか、軽症例が多く見逃されているのかは未だに不明である。遺伝子解析を進めるとともにスクリーニングする集団を広げていき、実態を明らかにする必要がある。実際、臨床的にCDAと診断された症例において、通常はグルコース-6-リン酸脱水酵素 (G6PD) 欠損症でみられる *G6PD* 遺伝性の変異がみられ、また遺伝性球状赤血球症でみられる *SPTA1* 遺伝子の変異が見つかった。今後、CDAと溶血性疾患の境界例について臨床情報とゲノム情報を統合した解析を行い、新たな診断と治療のガイドラインの作成に繋げる必要がある。

国際的には毎年、新たな変異遺伝子が同定されている。型では *CDAN1* に加えて *C15ORF41* 遺伝子の変異が中東と東南アジアの家系で見つかった。なお、

型で報告されている *SEC23B* 変異が多発性過誤腫症候群の原因遺伝子として同定された。今後、国内症例を対象に検討する必要がある。なお、小児期のみならず成人に達して初めてCDAと診断される患者も多いため、血液内科医を対象に啓発活動を行うことが必要である。

## E . 結論

我が国のCDAの実態の正確な把握をし、よりよい治療法を開発するため、今度も調査、研究が必要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takaoka K, Kawazu M, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia* (in press)
- 2) 西村聡, 平林真介, 山本俊亮, 相賀咲央莉, 西谷美佐, 細谷要介, 森慎一郎, 長谷川大輔, 真部淳. Diamond-Blackfan 貧血に対する強度減

弱前処置を用いた骨髄移植 . *小児血液・がん学会雑誌* (in press)

- 3) Hamada M, Doisaki S, Okuno Y, Muramatsu H, Hama A, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Yoshida K, Kanno H, Manabe A, Taga T, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol.* (in press)
- 4) 平林真介, 鈴木美慧, 真部淳. TP53 変異と造血器腫瘍 . *臨床血液* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 濱麻人, 長谷川大輔, 真部淳, 野沢和江, 成田敦, 奥野友介, 村松秀城, 高橋義行, 渡邊健一郎, 小原明, 伊藤雅文, 小島勢二. 遺伝性骨髄不全症における骨髄形態学的特徴 . **第 60 回日本小児血液・がん学会学術集会** (2018 年 11 月 14-16 日, 京都) .
- 2)

## G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし