

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断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 1 例の新規症例が登録され、現在解析を進めている。

### 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

登録された新規症例は17歳男性、正球性貧血 (Hb 8.5g/dL、MCV 83 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て頻度の高い ALAS2 遺伝子の変異解析をサンガー法で行ったが、有意な変異は同定されなかった。現在、エクソーム解析による網羅的な解析を進めている。

過去に登録された1歳男児の遺伝性鉄芽球性貧血疑いの症例について、エクソーム解析を行った結果、本邦では報告のない HSPA9 遺伝子の変異が認められた。現在、この変異が有意なものかどうか、解析を進めている。

### 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29例登録され、うち69%と大多数はALAS2の異常を認めた。その他に同定された変異はSLC25A38遺伝子とミトコンドリアDNA欠損のみであり、HSPA9変異は含まれない。今回認められたHSPA9変異が真に遺伝性鉄芽球性貧血発症に寄与するかどうか、さらなる検証が必要にな

るが、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、先天性骨髄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) Iwaki K, Fujiwara T, Ito T, Suzuki C, Sasaki K, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujimaki S, Tanaka T, Tamura H, Fujiwara M, Harigae H. Flow cytometry-based photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for the detection of minimal residual disease in multiple myeloma. **Tohoku J Exp Med.** 2019;249:19-28.
- 2) Kedar PS, Harigae H, Ito E, Muramatsu H, Kojima S, Okuno Y, Fujiwara T, Dongerdiye R, Warang PP, Madkaikar MR. Study of pathophysiology and molecular characterization of congenital anemia in India using targeted next-generation sequencing approach. **Int J Hematol.** 2019;110(5):618-626.
- 3) Ichikawa S, Fukuhara N, Watanabe S, Okitsu Y, Onodera K, Onishi Y, Harigae H. Long-term survival after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis. **J Infect Chemother.** 2020 Feb;26(2):292-295.
- 4) Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, Kuriyama K, Harigae H, Fujii H. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: Report of seven cases and literature review. **Mod Rheumatol.** 2019 Oct;30:1-2.
- 5) Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, Harigae H. BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma -should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22);BCR-ABL1? **Leuk Lymphoma.** 2020;61(5):1265-1267.

- 6) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Onodera K, Shirai T, Onishi Y, Yokoyama H, Fujii H, Ichinohasama R, Harigae H. Successful treatment of methotrexate-associated classical Hodgkin lymphoma with brentuximab vedotin-combined chemotherapy: a case series. **Int J Hematol.** 2020;111(5):667-672.
  - 7) Ichikawa S, Fukuhara N, Saito K, Yokoyama H, Onodera K, Onishi Y, Ichinohasama R, Harigae H. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma after sustained remission of T-cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab. **Leuk Lymphoma.** 2020 Jan;21:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1713322. [Epub ahead of print]
  - 8) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. **Nat Commun.** 2020 Mar 9;11(1):1253.
- ### 2. 学会発表
- 1) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Saito K, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Proteomic analysis of mitochondrial membrane protein FAM210B in erythroid cells. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)
  - 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Nakamura Y, Harigae H. Molecular Characterization and Novel Therapeutic Strategy for X-linked Sideroblastic Anemia Associated with ALAS2 Missense Variants. **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)
  - 3) Fujiwara T, Suzuki C, Ochi T, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. Characterization of

congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defects: How do defects in iron-sulfur cluster metabolism lead to ring sideroblast formation? **The 61<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日, 米国・オーランド).(ポスター)

- 4) Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Ono K, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Harigae H. EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CONGENITAL SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 8<sup>th</sup> International Bioiron Society**(2019年5月5-10日, ドイツ・ハイデルベルグ).(ポスター)
- 5) Fujiwara T, Saito K, Harigae H. (シンポジウム) Ring sideroblast and iron metabolism. **第81回日本血液学会学術集会** (2019年10月11-13日, 東京).
- 6) 藤原亨, 張替秀郎. 先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子に関する疫学調査. **第37回日本染色体遺伝子検査学会**(2019年11月16日 仙台).

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし