

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

## FAの臨床データ解析・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先端医療科学 教授）

研究要旨：日本人ファンconi貧血患者 117 例のうち、113 例の責任遺伝子、213 の変異アリルを同定し、骨髄異形成症候群および白血病の危険因子や固形がんの発症を含めた臨床病態を解析し論文化した。また海外との共同研究で、インドなど南アジアで FANCL が多いことを示し、遺伝子変異の地域性・民族性の差違を明らかにした。移植後の口腔・食道がんの防止のため、VMAT を用いて被曝量を 0.6Gy まで減量した前処置を開発した。平成 31 年 3 月までの研究成果を基に診療の参照ガイドを改訂した。

### 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臨床症状とあわせてFAのスクリーニングを行い、FA遺伝子については、名古屋大学のターゲットシーケンスの結果に基づき、京都大学放射線生物研究センター高田穰研究室による解析を加えて検討された。以上で、同定されなかった例では全ゲノムシーケンスおよびRNAシーケンスを用いた。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臨床病態との関連を検討した。国際的にはインドとの共同研究で、南アジアに多い変異の同定と臨床病態との関連を検討した。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い、将来の口腔・食道がんの防止として、VMAT（Volumetric modulated arc therapy）を用いて当該部位の被曝量を0.6Gyまで減量した前処置を試みた。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

117例の日本人FA患者の原因遺伝子の解析を進め、最終的に113例の原因遺伝子を特定し、213の変異アリルを同定し、FANCAが58%、FANCGが25%とこの両方で全体の80%を占め、3番目はFANCBであった。原因遺伝子と表現型との関連では、FA-G患者はFA-A患者に比べて骨髄不全の発症時期が早いことが判明し、これがさらにアルデヒド代謝酵素遺伝子型によって修飾されていた。また、先天性の形成異常との関連では、重症のFACTERL-H異常が、詳細な臨床情報のある108例中10例に認められ、特にFA-B、FA-Iの患者で重症であった。我が国では稀なFANCLがインドなど南アジアに多いことが明らかになったが、臨床病態には大きな差違は認めなかった。

5年以上長期生存した例における固形がんの発症を見ると舌や他の口腔がん、食道がんが多いため、放射線胸腹部照射（TAI）の基本照射量を3 Gy

とし、ワルダイエル輪を含む口腔から食道にかけてVMATを用いて約0.6 Gyに減量して、従来のフルダラピン、シクロフォスファミド、サイモグロブリンとの併用で4例の非血縁骨髄移植を施行した。若干の免疫抑制効果の減弱による生着不全の可能性が考えられたが、前例で順調な生着を得て退院し、外来で経過観察中である。

#### D . 考察

遺伝性骨髄不全症候群の原因遺伝子の同定はしばしば困難であるが、117例中113例(97%)で原因遺伝子を同定し、その結果として、我が国のFA患者の疫学、臨床病態を解明することができた。効率的な遺伝子診断のためには今回得られた疫学情報は極めて有用であり、診断コストや人的資源の削減にも役立つものである。また、民族性の違いの可能性も明らかになり、今後の国際共同研究に重要な情報を提供することができる。

治療においては造血細胞移植の成績が著しく向上したものの、特に20歳以上に至った長期生存例での固形がんの発症が問題となっており、その対策が急務である。従来の報告では固形がんのリスクとして慢性GVHD、放射線照射を含む前処置、パピローマウイルス、アルコール摂取、喫煙等が指摘されている。移植において対応可能なことは放射線の減量あるいは中止であるが、非血縁移植で安定した生着を得るために放射線照射が有効であることは歴史的に証明されており、我々は口腔・食道がん発症防止のために、局所的な照射量の減量を試みた。具体的はVMATの採用により、口腔・食道の照射量を0.6Gyまで減量しつつ、安定した生着が得られることを証明し、今後の症例の蓄積と長期フォローアップの結果が期待される。

#### E . 結論

日本人FA患者の遺伝子解析を行い、ほぼ全例の責任遺伝子を明らかにすることで、臨床病態の解明や効率的な診断方法の提案に結びつけることができ、ガイドライン作成上も極めて有用であった。また、将来的な固形がんのリスク低減を目指した造血細胞移植療法を確立した。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? **Br J Haematol.** 2020;189(2):e56-e60. doi: 10.1111/bjh.16465. PMID: 32108331.
- 2) Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. **Hum Mutat.** 2020;41(1):122-128.
- 3) Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. **Pediatr Blood Cancer.** 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
- 4) Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. **Int J Hematol.** 2019;110:364-369. doi:

- 10.1007/s12185-019-02686-y. PMID: 31187438.
- 5) Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O, Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. **Life Sci Alliance**. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185.
  - 6) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020;105(4):1166-1167.
  - 7) Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2019;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
  - 8) Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. **EBioMedicine**. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001.
  - 9) Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. **Brain Dev**. 2019;41(6):546-550. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008.
  - 10) Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, Takahashi S, Mori T, Kanamori H, Yabe H, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Adv**. 2019 Feb 12;3(3):397-405.
  - 11) Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegame K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplant**. 2019 Sep;54(9):1489-1498. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0.
  - 12) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol**. 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
    - 1) Yabe H. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. **The 5<sup>th</sup> International Forum of Lysosomal Disorders**( 2019年7月11-13日, 東京) .
    - 2) 矢部普正, 小池隆志, 大坪慶輔, 今井枝理, 森本克, 望月博之, 加藤俊一, 矢部みはる .

先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 .  
第61回日本先天代謝異常学会総会 (2019年10  
月24-26日, 秋田).

**G . 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし