

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

### 先天性角化不全症の遺伝子診断

研究分担者 山口博樹（日本医科大学血液内科 准教授）

研究要旨：先天性角化不全症：先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita (DKC)）の診断は、網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的身体所見、テロメア長短縮、原因遺伝子変異の同定が重要である。近年次世代シーケンサーによる変異解析技術が発展したため本邦の先天性骨髄不全症においても遺伝子変異検索が積極的に行われつつあり診断が明確となった症例も多くある。しかし、DKCは重症型と考えられる Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) から軽症型の不全型 DKC までその病態や臨床像が多彩である。不全型 DKC の場合は特徴的身体所見がなく、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検索でも変異が同定できない症例も少なくない。

近年、主に核小体に局在し、リボソーム生合成の制御にかかわる *NPM1* の変異が報告された。そこで本邦における原因遺伝子が明らかになっていない DKC を含む骨髄不全症に対して DKC の新規原因遺伝子変異である *NPM1* 変異を検索した。原因遺伝子が明らかになっていない DKC5 症例、不全型 DKC 11 症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26 症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7 例症例に対して *NPM1* 変異を検索したが、変異は認められなかった。

#### A. 研究目的

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita (DKC)) は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症 (Bone marrow failure: BMF) で、10 歳前後までに約 80%以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し BMF を発症する。遺伝型式は X 連鎖劣性遺伝が約 35%、常染色体優性遺伝が約 15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約 40%近くが型式不明である。

DKC の責任遺伝子変異としてテロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である、*DKC1*、*telomerase RNA component* (*TERC*)、*telomerase reverse transcriptase* (*TERT*)、*NOPI0*、*NHP2*、*Shelterin* 複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*) や *ACD*、テロメラーゼ複合体を核内の Cajalbody に移行させる *WRAP53*、DNA ヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*)、テロメア単鎖の保護を行う *CTC1*、テロメア関連遺伝子群 mRNA の安定化させる *PARN* が発見された。DKC はこれらの遺伝子の

変異によりテロメアが短縮化し、その結果造血幹細胞などの増殖細胞に増殖障害が生じ上記の症候が形成されると考えられている。

DKCは網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症といった特徴的身体所見、家族歴、テロメア長短縮、上述の原因遺伝子変異の同定などによって診断をする。しかし、その重症型と考えられているHHSにおいては小頭症、小脳低形成、成長発達遅延、顔貌異常、B細胞とNK細胞数の低下、細胞性免疫不全などといった多彩な身体異常や免疫異常を認め、さらにDKCの特徴的身体所見を認めない場合もあり診断が難しい場合がある。一方で、BMF以外の明らかな異常を認めない不全型DKCは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの他のBMFとの鑑別が難しい場合がある。このように、DKCは重症型と考えられるHHSから軽症型の不全型DKCまでその病態や臨床像が多彩である。

DKCの臨床像が多彩であることから原因遺伝子変異による診断が重要となるが、DKCの約1/3の症例ではこれらの原因遺伝子が認められない。近年

リボソーム生合成に関与をする*NPM1*遺伝子の変異(D178H、D180del)がDKC症例で発見された。本研究は、本邦における原因遺伝子が明らかになっていないDKCを含む骨髄不全症に対してDKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異を検索した。

## B. 研究方法

原因遺伝子が明らかになっていないDKC 5症例、不全型DKC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7症例に対して*NPM1*遺伝子の全exonをdirect sequence法にて解析をした。

(倫理面への配慮)

本研究は、以前に日本医科大学にて承認が得られた「先天性角化不全症におけるテロメラーゼ関連遺伝子群の塩基配列変異についての研究」において収集をしたDKC症例、骨髄不全症の検体を用いた。

## C. 研究結果

DKC 5症例、不全型DKC 11症例、免疫抑制療法の効果がなかった再生不良性貧血 26症例、家族歴がある骨髄形成症候群 7例症例に対して*NPM1*変異を検索したが、変異は認められなかった。

## D. 考察

DKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異は本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。今後、症例数を増やして解析をする必要がある。

## E. 結論

DKCの新規原因遺伝子変異である*NPM1*変異は、本邦の原因遺伝子が同定されていないDKC症例では認められなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Terada K, Miyake K, Yamaguchi H, Miyake N, Yamanaka K, Kojima S, Ito E, Inokuchi K, Okada T. TERT and TERC mutations detected in cryptic dyskeratosis congenita suppress telomerase

activity. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42(3):316-321. doi: 10.1111/ijlh.13176.

### 2. 学会発表

該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし