

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。本研究期間内における登録症例はなかったが、1例の新規症例が登録される予定である。

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にし、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

登録予定の症例は70代女性。20代の頃より原因不明の貧血があり骨髄異形成症候群（*MDS*）として経過観察されていたが、2009年に骨髄検査を行ったところ、形態異常は指摘されず、かつ赤芽球過形成、鉄染色で環状鉄芽球の増加を認めたため、遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が疑われた。以後、鉄キレート療法と定期的な赤血球輸血で対処中である。現在、遺伝子解析の準備を進めている状況である。

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これまでに計29例登録され、うち69%（20例）と大多数はX染色体上に存在する*ALAS2*の異常を認めた。本遺伝子変異に伴う*XLSA*は男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めた*XLSA*の20例中2例は女性におけるヘテロ変異例であった。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、*HSPA9*変異である。特に、最近本邦で認めた*HSPA9*変異例は全世界的にも頻度が少なく、今後の調査研究継続の重要性が示唆される。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と考えられる。

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) Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a *RUNX1* mutation in Pearson syndrome. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68(2):e28799.
- 2) Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of $\gamma\delta$ T-cell leukemia with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. **Ann Hematol**. 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Suzuki C, Sasaki K, Sano S, Ono K, Saito K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Harigae H. FOG1-DEPENDENT TRANSCRIPTIONAL NETWORK INVOLVES GLUCOSE METABOLIC REGULATION OF ERYTHROID CELLS. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB) . (ポスター) .
- 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 62th American Society of Hematology** (2020年12月5-8日, WEB) . (ポスター) .

- 3) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Harigae H. ROLE OF FERROPTOSIS IN X-LINKED SIDEROBLASTIC ANEMIA. **The 25th Congress of European Hematology Association** (2020年6月11-14日, WEB) . (口頭) .
- 1) Fujiwara T, Ochi T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Establishment of congenital sideroblastic anemia model due to ABCB7 defect. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB) .
- 2) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Yan Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. **第82回日本血液学会学術集会** (2020年10月10日-11月8日, WEB) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし