

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

鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアに鉄が蓄積した環状鉄芽球を特徴とする難治性貧血である。鉄芽球性貧血には、遺伝性（先天性）鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の二種類が存在する。それぞれ、ミトコンドリアでのヘム合成、鉄-硫黄クラスターの合成・輸送にかかわる遺伝子、RNA スプライシングにかかわる遺伝子の変異が同定されてきたが、遺伝子変異が認められない症例も存在し、発症機序がすべての症例で明らかになっていない。したがって、鉄芽球性貧血の病態や予後については十分に解明されているとはいえない。鉄芽球性貧血は希少疾患であり、多施設共同研究により分子疫学や臨床病態を明らかにすることが必須である。今年度は、後天性鉄芽球性貧血の臨床検体を用いた RNA-seq 解析や疾患モデルを通じて本疾患の分子病態の解明を目指した。

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。主治医による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

今年度は新規の遺伝性鉄芽球性貧血症例の登録はなかったが、以前に登録された先天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ため、この変異が病態に有意に関連するかどうか検討中である。

後天性鉄芽球性貧血の代表疾患である MDS-RS (MDS with ring sideroblasts) では、RNA スプライシング機構に関わる *SF3B1* 遺伝子変異を高頻度に認める。同遺伝子変異に伴う環状鉄芽球形成機構を明らかにする目的で、患者検体を用いた RNA-seq を行った結果、鉄-硫黄クラスターの合成に関わる *ABCB7* の発現が低下していること、この *ABCB7* の発現低下は先天性鉄芽球性貧血の原因遺伝子である *ALAS2* の翻訳低下をもたらすことが明らかとなった。

さらに、*ALAS2* 変異による鉄芽球性貧血モデルを解析した結果、*ALAS2* 変異が、グルタチオン合成の低下・鉄代謝の変化を介して脂質過酸化およびフェロトローシス感受性を増大させる可能性が示された。

D. 考察

遺伝性鉄芽球性貧血では、本邦における鉄芽球性貧血に関する全国調査の結果、計29例が登録され、うち69%と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。うち約半数は *ALAS2* の補酵素であるビタミンB6が有効であるが、無効例は生涯にわたり輸血・鉄キレート療法を中心とした支持療法に依存する必要があるため新規治療法の開発が重要である。

SF3B1 変異陽性の MDS-RS の臨床検体を用いた RNA-seq の結果、遺伝性鉄芽球性貧血の原因遺伝子の1つである *ABCB7* の発現異常を認めた。さらに *ABCB7* をノックダウンした遺伝性鉄芽球性貧血のモデル細胞の解析の結果、*ALAS2* の発現低下が環状鉄芽球形成機序として重要であることを明らかにした。

以上より、遺伝性・後天性鉄芽球性貧血には *ALAS2* 機能不全という共通の分子基盤が存在する可能性が示唆され、従ってフェロトローシス経路の制御は *XLISA* のみならず、MDS-RS を含む多くの難治性鉄芽球性貧血に対する新規治療標的として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

先天性・後天性鉄芽球性貧血の細胞モデルの解析

及び臨床検体の解析を通じて、新たな鉄芽球性貧血の分子病態を見出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- a. 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:e28799.
- b. 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

- a. 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, Poster session (Frankfurt, 2020)
- b. 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, Poster session (San Diego, 2020)
- c. 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, Oral session (Frankfurt, 2020)
- d. 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 回日本血液学会総会、2020 年、京都
- e. 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 回日本血液学会総会、2020 年、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

