

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。本研究期間内に 3 例の新規症例が登録され、さらに診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂を行った。

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

一例目は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なったが、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。

二例目は1歳男児。2021年5月に重度の輸血依存性貧血 (Hb: 3.5g/dL: 正球性) を認め紹介受診となった。骨髄スメア上はピアソン症候群を疑う所見であったため、当研究に登録となった。ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

令和3年12月には本疾患に関する診療ガイドラインの小改訂も行った。

D. 考察

これまでの疫学調査解析を通じて、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欠損である。

本研究結果が今後の診療ガイドラインの改訂に寄与するものと考えられる。

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小改訂を行った。

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. doi: 10.1002/psc.28799.
- 2) 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(1):19-28. doi: 10.1620/tjem.249.19.
- 3) 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. doi: 10.1007/s12185-019-02716-9.

2. 学会発表

- 1) Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. **第83回日本血液学会学術集会**(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .
- 2) Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N,

Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. **第83回日本血液学会学術集会**(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .

- 3) Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. **第83回日本血液学会学術集会**(2021年9月23日-25日, 仙台(Web開催)) .
- 4) Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. **The 63th American Society of Hematology** (2021年12月11日-14日, アトランタ・米国(ハイブリッド開催)) .
- 5) 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日-14日, ドイツ・フランクフルト(Web開催)) . (ポスター) .
- 6) 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日-8日, 米国・サンディエゴ(Web開催)) . (ポスター) .
- 7) 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日-14日, ドイツ・フランクフルト (Web開催)). (口頭).
- 8) 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, 長崎 (Web開催)).
- 9) 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, 長崎 (Web開催)).
- 10) 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 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 11) 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 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 12) 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 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7日-10日, 米国・オランダ). (ポスター).
- 13) 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 8th International Bioiron Society** (2019年5月5日-10日, ドイツ・ハイデルベルグ). (ポスター).
- 14) 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日-13日, 東京).
- 15) 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