

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わけではない。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。今年度は新規症例の登録はなかったが過去の症例の解析について論文に発表した。

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

症例は1歳男児、家族歴なし。出生児より重症の小球性貧血、骨髄環状鉄芽球を認めた。原因遺伝子のうちALAS2及びSLC25A38の変異を疑いサンガー法で解析したものの、変異は同定されず。現在、両親の検体も含め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。最終的に、HSPA9が原因遺伝子と結論し論文発表を行なった。

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計29例登録され、う

ち 69%と大多数は *ALAS2* の異常を認めた。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 欠損のみであった。今回、*HSPA9* 変異による遺伝性鉄芽球性貧血症例を新たに同定・報告した。本研究結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の症例を報告した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism and erythropoiesis. *Mol Cell Biol*. 2022;42:e0014322.

Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. *Sci Rep*. 2022;12:14562.

Watanabe A, Fujiwara T, Ohta A, Shimizu Y, Tanaka R. *HSPA9* frameshift and loss-of-function mutations in a patient manifesting syndromic sideroblastic anemia and various congenital anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. In press.

Ono K, Fujiwara T, Saito K, Nishizawa H, Takahashi N, Suzuki C, Ochi T, Kato H, Ishii Y, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Yamada R, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Congenital sideroblastic anemia model due to *ALAS2* mutation is susceptible to ferroptosis. *Sci Rep*. 2022;12:9024.

2. 学会発表

Nikaido M, Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Kato H,

Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Impact of FECH deficiency on ring sideroblast formation in erythroblasts. (第 84 回日本血液学会、2022 年 10 月、福岡)

Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in MDS. (第 84 回日本血液学会、2022 年 10 月、福岡)

Ono K, Fujiwara M, Fujiwara T, Suzuki C, Morota N, Kiba D, Tanaka Y, Michimata D, Inokura K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. late-onset X-linked sideroblastic anemia due to heterozygous *ALAS2* mutation. (第 84 回日本血液学会、2022 年 10 月、福岡)

Ono K, Fujiwara T, Shima H, Suzuki C, Takahashi N, Nishizawa H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Hisayuki Y, Fujimaki S, Nakamura Y, Igarashi K, Harigae H. Altered transcription by GATA1 impairs autophagy and prevents ferroptosis in X-linked sideroblastic anemia. The **64th American Society of Hematology**, (*New Orleans*, 2022)

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