

遺伝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。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) 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 Dec 15;42(12):e0014322. doi: 10.1128/mcb.00143-22. PMID: 36374104.
- 2) 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 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2. PMID: 36028755.
- 3) 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 May 30;12(1):9024. doi: 10.1038/s41598-022-12940-9. PMID: 35637209.
2. 学会発表
- 1) 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 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 2) 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 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 3) 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 回日本血液学会学術集会 (2022 年 10 月 14 日-16 日, 福岡 (ハイブリッド開催)) .
- 4) 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** (2022 年 12 月 10 日-13 日, 米国・ニューオリンズ (Web 開催)) .
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし