

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

ファンconi貧血の遺伝子解析

研究分担者 高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科 教授）

研究要旨：日本人でファンconi貧血 (FA) を疑われた患者の遺伝子解析を継続実施している。本年度は、合計2例の症例解析の依頼を受け、一例について実施完了し、一例について現在実施中である。

A. 研究目的

ファンconi貧血 (FA) は骨髄不全、奇形、白血病、固形腫瘍などを呈し、稀ながら、その重篤な症状と診断治療法の確立の遅れから特に小児の臨床上重大な問題となっている。臨床の現場で発症早期に確実な分子診断を得ることは、その後のフォロー、骨髄移植の実施と使用薬剤等の判断の上で重要と思われる。本研究では、できるだけ多数のFAと関連病態患者の分子診断結果を集積し、日本人FAと類似疾患の分子疫学を明らかにすることを目的として継続実施している。

B. 研究方法

日本各地の臨床家から送られたFAを疑われた患者サンプルからゲノムを分離し、必要に応じて、日本人FA患者で高頻度であることが判明している変異である *FANCA* 遺伝子 c.2546delC、*FANCG* 遺伝子 c.307+1G>C と c.1066C>T について、ゲノムPCRとサンガーシーケンスによる分子診断を施行する。また、患者によっては、我々が発見したFA類似症状を示す Aldehyde Degradation Deficiency 症候群を疑って、同じく既知の *ADH5* 変異4種をPCRとシーケンスで検索する。*ALDH2* 遺伝子型は、愛知がんセンターの松尾恵太郎博士から恵与された試薬を用いた Taqman PCR法によって決定する。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、「ファンconi貧血と関連病態の原因遺伝子解析」として京都大学 医の倫理委員会に申請し、G434号として承認を受けている。検体は京大への送付時にすべて匿名化されている。

C. 研究結果

本年度は、1例のFA症例の分子診断を行い、もう

一例について検討を行っている最中である。

再生不良性貧血症例で、2回の染色体脆弱試験にて脆弱性が検出されないにもかかわらず、ターゲットシーケンスで *FANCG* の2箇所の変異を検出された症例について依頼を受け、ゲノムからのPCRとサンガーシーケンスによる確定を行った。PCR産物を制限酵素によってカットしてシーケンスすることにより、二箇所の *FANCG* 変異が別々の染色体由来であることが示唆された。さらに両親のゲノムを調べることにより、2つの *FANCG* 変異がそれぞれの親から遺伝していることが確認され、この症例においては、*FANCG* の2つのアレルにそれぞれ変異が存在し、ターゲットシーケンスの結果は正しいことが確認された。

D. 考察

より多数の患者への分子診断を提供し、臨床情報を蓄積することで、今後の日本人FAおよび関連病態の疫学を明らかにするべきである。そのためには、研究の継続性が重要であり、来年度に向けて研究メンバーの更新が必要と考える。また、データとサンプルの Repository の体制を整えることが必要と思われる。

E. 結論

今後もこのような研究を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa, K Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S,

Toi M, Iwata H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M. Lack of impact of the ALDH2 rs671 variant on breast cancer development in Japanese BRCA1/2-mutation carriers. **Cancer Med.** 2023 Mar;12(6):6594-6602. doi: 10.1002/cam4.5430. PMID: 36345163.

- 2) Kanao R, Kawai H, Taniguchi T, Takata M, Masutani C. RFD3 and translesion DNA polymerases contribute to PCNA modification-dependent DNA damage tolerance. **Life Sci Alliance.** 2022 Jul 29;5(12):e202201584. doi: 10.26508/lsa.202201584. PMID: 35905994.

2. 学会発表

- 1) Katsuki Y, Abe M, Fujita M, Takata M. ワークショップ「Comprehensive understanding for radiation biology and genome stress by young scientists 若手研究者が挑む放射線細胞応答とゲノムストレスの統合的理解」: 複製依存的 DNA クロスリンク修復因子 SLX4 のユビキチン化経路を介したリクルートの制御機構. (Ubiquitin signaling-mediated mechanism for recruiting SLX4 during replication-coupled DNA crosslink repair). **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪).
- 2) Takata M, ALVI ENC, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, QI F, Okamoto Y, Anfeng MU A. DNA 損傷感受性および複製ストレス応答増強におけるヒト SLFN11 および関連マウス遺伝子の解析. **日本放射線影響学会第 65 回大会** (2022 年 9 月 15 日-17 日, 大阪). (口頭).
- 3) Takata M, Mu A. International Session 6. "Recent advances in anti-tumor therapies targeting DNA metabolism" 「DNA 代謝を標的とした抗腫瘍療法の新展開」: 抗がん化学療法後の細胞運命を決定する SLFN11 遺伝子とそのファミリー. (SLFN11 gene and its family that govern cell fate decisions following cancer chemotherapy). **第 81 回日本癌学会学術総会** (2022 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 横浜).
- 4) Takata M. (招待講演) Symposium Cutting edge science in hematology 2022 「血液学の cutting edge2022」 Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency (ADD) syndrome: DNA repair and metabolism together protect the genome

and hematopoiesis. ファンconi貧血とアルデヒド代謝欠損症候群 (ADDS): DNA 修復とアルデヒド代謝のゲノム安定性と造血における役割. **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)).

- 5) 高田 穰. (招待講演) 抗がん化学療法の臨床効果はどう決まる: 基礎研究の視点から. **令和 4 年度岡山大学第二内科同門総会・開講記念講演会** (2022 年 11 月 26 日, 岡山).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし