

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 2 例登録があり、*XLSA* と診断された。

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

1例目は10歳男児、家族歴なし。8歳11か月時に運

動後のふらつきを認め、近医にて小球性低色素性貧血を指摘された。鉄剤内服にも反応せず、サラセミアは否定された。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2*遺伝子の変異（c.1700T>A, p.M567K）の変異を同定した。その後、骨髄検査により*XLSA*の確定診断となり、ビタミンB6療法が開始された。

2例目は39歳男性。軽度の小球性貧血（Hb 11.5 g/dL）、フェリチン高値（926 ng/mL）あり。兄2名も同様の検査所見を認めた。エクソーム解析を行った結果、*ALAS2*遺伝子変異（c.1354C>T, p.R452C）の変異を同定した。同変異は過去に複数家系で同定されており、遺伝性鉄芽球性貧血の可能性が強く疑われた。

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今回の症例も含め計31例登録され、うち71%（22例）と大多数は*ALAS2*の異常を認めた。過去にp.M567K変異の報告は認めないが、p.M567IではビタミンB6に反応性を認めたとされており、本症例でも有効であることが期待される。

E. 結論

今年度は新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を見出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirai T, Asano K, Ito I, Miyazaki Y, Sugiura H, Agirbasli M, Kobayashi S, Kobayashi M, Shimada

- D, Natsume I, Kawasaki T, Ohba T, Tajiri S, Sakamaki F, Mineshita M, Takihara T, Sekiya K, Tomii K, Tomioka H, Kita H, Nishizaka Y, Fukui M, Miyata T, Harigae H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1 (TM5614) in mild to moderate COVID-19. **Sci Rep**. 2024 Jan 2;14(1):165. doi: 10.1038/s41598-023-50445-1. PMID: 38168544.
- 2) Uchibori Y, Onodera K, Onishi Y, Komatsu H, Takenaka K, Narumi Y, Watanabe T, Nakamura H, Sakurai K, Hashimoto K, Inokura K, Ichikawa S, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Umbilical Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndromes with Donor-Specific Anti-HLA Antibodies against HLA-DP. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Oct 17;261(2):123-127. doi: 10.1620/tjem.2023.J063. PMID: 37558420.
 - 3) Ichimura H, Ichikawa S, Ono K, Inokura K, Hoshi Y, Shirai T, Fukuhara N, Yokoyama H, Fujii H, Harigae H. Severe Bone Marrow Aplasia Following Macrophage Activation Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. **Tohoku J Exp Med**. 2023 Aug 11;260(4):301-304. doi: 10.1620/tjem.2023.J037. PMID: 37164698.
 - 4) Onishi Y, Furukawa E, Kamata M, Fukatsu M, Kameoka Y, Hatta S, Hamada H, Oyake T, Kai T, Sukegawa M, Nakajima S, Yanagiya R, Yamaguchi K, Takahashi T, Harazaki Y, Izumi T, Murai K, Ito S, Ikezoe T, Ishizawa K, Takahashi N, Harigae H. Outcomes of adult patients with early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) and non-ETP T-ALL. **Int J Hematol**. 2023 May;117(5):738-747. doi: 10.1007/s12185-023-03546-6. PMID: 36757523.
 - 5) Kameda K, Yanagiya R, Miyatake Y, Carreras J, Higuchi H, Murayama H, Ishida T, Ito A, Iida S, Fukuhara N, Harigae H, Fujioka Y, Takahashi N, Wada H, Ishida F, Nakazawa H, Ishihara R, Murakami Y, Tagawa H, Matsuura T, Nakagawa S, Iwabuchi S, Hashimoto S, Imadome KI, Nakamura N, Ishizawa K, Kanda Y, Ando K, Kotani A. The hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through the transferrin-transferrin receptor 1 axis. **Blood**. 2023 Jul 27;142(4):352-364. doi: 10.1182/blood.2022018597. PMID: 37146246.
 - 6) 藤原亨, 古山和道, 張替秀郎. 遺伝性鉄芽球性貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社 (東京), 2023, p29-36.
2. 学会発表
 - 1) Fujiwara T, Suzuki C, Harigae H. Mitochondrial metabolism and erythroid differentiation. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
 - 2) 燕艶, 加藤浩貴, 佐野沙矢香, 古川瑛次郎, 藤原亨, 大西康, 福原規子, 横山寿行, 張替秀郎. 正常造血及び白血病におけるヘム合成の役割. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京) .
 - 3) Sano S, Kato H, Yan Y, Furukawa E, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Fujiwara T, Harigae H. Transcription factor GATA2 is inevitable for the survival and proper differentiation of thymic multipotent progenitor cells by gene expression orchestration. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
 - 4) Yan Y, Kato H, Sano S, Furukawa E, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fujiwara T, Onishi Y, Fukuhara N, Yokoyama H, Harigae H. Roles for heme synthesis in the maintenance of hematopoietic stem and progenitor cells. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
 - 5) Furukawa E, Kato H, Sano S, Yan Y, Michimata D, Tanaka Y, Sakurai K, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Saegusa D, Fujiwara T, Igarashi K, Harigae H. Hematopoietic stem/progenitor cell intrinsic SAM synthesis is required to prevent p53 pathway activation by maintaining DNA stability. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし