

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

中央診断，DCとCDAの遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 高橋 義行（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨：日本小児血液学会（現日本小児血液・がん学会）は平成21年2月より再生不良性貧血（AA）、骨髄異形成症候群（MDS）および遺伝性骨髄不全症候群（IBFS）を対象とした中央診断を開始した。レビューは骨髄および末梢血塗抹標本を名古屋大学で、骨髄病理標本を名古屋第一赤十字病院と静岡県立こども病院の2施設で行っている。また、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。結果として、2023年度は遺伝性骨髄不全症候群を疑う123例に対して、遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果、ダイヤモンド・ブラックファン貧血4例、先天性角化不全症3例、ADH5/ALDH2欠損症3例、ファンconi貧血2例、GATA2異常症1例、先天性赤血球形成異常症1例、武内・小崎症候群1例、その他の遺伝性骨髄不全症候群3例を同定した。残りの105例については明らかな遺伝子変異を同定することができなかった。これらの結果は、遺伝学的検査を補完する新たな診断ツールを構築する必要性を示唆するものである。中央診断および遺伝子診断により遺伝性骨髄不全症候群の診断精度の向上が可能となり、診療ガイドの利用により適切な患者診療が可能となる。

A. 研究目的

先天性角化不全症 (Dyskeratosis congenita; DC) は、テロメア長の維持機能に関与する遺伝子群の変異により発症する遺伝性骨髄不全症の一つである。疾患の原因となる主なメカニズムは、テロメラーゼ-shelterin複合体をコードする遺伝子の変異に起因する異常なテロメア短縮である。一部のDC症例は、古典的症状のほかに、多彩な全身症状を呈する例から血球減少のみの例まで様々な臨床像（不全型DC）を示し、再生不良性貧血との鑑別が難しい場合がある。

現在までに、DCの原因遺伝子としてテロメア長の維持に関わるDKC1、TERT、TERC、RTEL1、NOP10、TINF2、CTC1、NHP2、WRAP53、ACD、PARNなどの遺伝子変異が報告されている。しかしながら、未だ原因遺伝子が明らかでない患者が約30%に存在する。他の遺伝性骨髄不全症候群も各々の疾患に特有の検査が存在するが、確実な診断には遺伝学的検査が必須となる。しかしながら、半数以上の症例は遺伝学的に診断することが難しい背景がある。

本研究では、日本小児血液・がん学会の中央診断および疾患登録事業の一環として、包括的に登録するとともに、遺伝性骨髄不全症候群に関連する遺伝子変異の探索を行った。

B. 研究方法

名古屋大学小児科に中央診断の事務局を設置し、再生不良性貧血 (AA)、骨髄異形成症候群 (MDS)、あるいは遺伝性骨髄不全症候群 (IBFS) が疑われる症例が発生した場合は、各施設から事務局に連絡をもらい、登録番号を発行した。中央診断およびそれに伴う検査については患者、または保護者の同意を取得した後に行うこととした。

骨髄・末梢血塗抹標本のレビューは、名古屋大学小児科で施行した。遺伝性骨髄不全症候群が疑われる症例について、名古屋大学小児科において、次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス、もしくはエクソームシーケンスを行い、病的意義のある変異を検索した。

研究にあたっては個人情報守秘を厳守し、文書による同意を得た上で研究を遂行した。

C. 研究結果

結果として、2023年度は遺伝性骨髄不全症候群を疑う123例に対して、遺伝性血液疾患関連遺伝子のターゲットシーケンスを実施した。結果、ダイヤモンド・ブラックファン貧血4例、先天性角化不全症3例、ADH5/ALDH2欠損症3例、ファンconi貧血2例、GATA2異常症1例、先天性赤血球形成異常症1例、武

内・小崎症候群1例、その他の遺伝性骨髄不全症候群3例を同定した。しかし、大部分の症例は明らかな遺伝子変異を同定することが困難であり、遺伝学的検査を補完する新たな診断ツールの開発が望まれる。本結果に関して学会発表を行った。

D. 考察

遺伝性骨髄不全症は非常に多彩な疾患を包含し、再生不良性貧血、Fanconi貧血、Schwachman-Diamond症候群、先天性無巨核芽球性血小板減少症、Pearson症候群などの疾患と鑑別を要する。それぞれ特徴的な臨床像があるため、まず臨床像から鑑別を行うが、網羅的遺伝子解析による、迅速かつ正確な遺伝子診断が必要である。

骨髄不全症や特徴的な臨床所見を認める時に、テロメア長の測定を行い、短縮を認めれば遺伝子解析を実行することが望ましいと考えられた。

E. 結論

先天性角化不全症を含め、遺伝性骨髄不全症の診断は必ずしも容易ではなく、中央診断による塗抹標本の評価、および遺伝子診断を行うことによりその診断の精度が上昇したと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamashita D, Muramatsu H, Narita A, Wakamatsu M, Tsumura Y, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Nishio N, Okuno Y, Fujita N, Koh K, Umeda K, Morihana E, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Hama A, Takahashi Y. Hematological abnormalities in Jacobsen syndrome: Cytopenia of varying severities and morphological abnormalities in peripheral blood and bone marrow. **Haematologica**. 2023 Dec 1;108(12):3438-3443. doi: 10.3324/haematol.2022.282513. PMID: 37317839.
- 2) Yamamori A, Hamada M, Muramatsu H, Wakamatsu M, Hama A, Narita A, Tsumura Y, Yoshida T, Doi T, Terada K, Higa T, Yamamoto N, Miura H, Shiota M, Watanabe K, Yoshida N, Maemura R, Imai M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Taniguchi R, Suzuki K, Kawashima N, Nishio N, Iwafuchi H, Ito M, Kojima S, Okuno Y, Takahashi Y. Germline and somatic RUNX1 variants in a pediatric bone marrow failure cohort. **Am J Hematol**. 2023 May;98(5):E102-E105. doi:

10.1002/ajh.26874. PMID: 36740830.

- 3) 山口博樹, 小島勢二, 高橋義行, 村松秀城. 先天性角化不全症. **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, p44-52.
2. 学会発表
 - 1) 西之園翼, 村松秀城, 若松学, 山下大紀, 深沢達也, 白川雄一, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 今屋雅之, 山森彩子, 成田幸太郎, 片岡伸介, 谷口理恵子, 成田敦, 西尾信博, 宮島雄二, 高橋義行. CARD11遺伝子変異による白血球増多を認めた一例. **第14回東海信州免疫不全症研究会** (2023年7月8日, 名古屋 (ハイブリッド開催)). (口演).
 - 2) 渡會麻未, 山下大紀, 成田敦, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 若松学, 成田幸太郎, 片岡伸介, 島崎紀子, 田中真己人, 村松秀城, 西尾信博, 工藤寿子, 高橋義行. 家族性血球貪食症候群 (FHL) 3型に対する臍帯血移植. **小児血液・がん症例検討 in 中部** (症例検討) (2023年7月11日, WEB開催). (口演).
 - 3) Narita K, Maemura R, Yamamori A, Wakamatsu M, Kataoka S, Narita A, Muramatsu H, Shimasaki N, Nishio N, Takahashi Y. 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンにより血液学的反応が得られた最重症再生不良性貧血の小児例. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会** (2023年9月29日-10月1日, 札幌). (口演).
 - 4) Narita A, Muramatsu H, Wakamatsu M, Okuno Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Tsumura Y, Yamamori A, Narita K, Kataoka S, Shimasaki N, Nishio N, Hamada M, Iwafuchi H, Ito M, Hama A, Kojima S, Takahashi Y. Genetic characterization of idiopathic bone marrow failures in children. **第85回日本血液学会学術総会** (2023年10月13日-15日, 東京). (口演).
 - 5) Wakamatsu M, Muramatsu H, Sato H, Ishikawa M, Nakajima D, Konno R, Kawashima Y, Hamada M, Okuno Y, Ohara O, Takahashi Y. Diagnostic utility of aldehyde degradation deficiency syndrome using proteomic analysis. **MDSR 2024 (The 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes)** (2024年3月15日-16日, 京都). (ポスター).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし