

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

FAの遺伝子診断

研究分担者 勝木 陽子（九州大学大学院薬学研究院 助教）
藤田 雅俊（九州大学大学院薬学研究院 教授）
高田 穰（京都大学大学院生命科学研究科 特任教授）
矢部 普正（東海大学医学部 客員教授）

研究要旨：国内における医療機関でファンconi貧血（FA）を疑われた患者の遺伝子解析を実施している。本年度は、1例の症例解析の依頼を受け、実施した。

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、出生率は10万人に一人と希少ながら、その重篤な症状と診断・治療法の確立・浸透の遅れから、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行うことは、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である。近年、FAの類似病態であるアルデヒド代謝酵素欠損症が報告され、遺伝カウンセリング等の観点からもより確かな分子診断の提供が望まれる。本研究では、FAと関連病態患者の分子診断結果を集積し、日本におけるFAと類似疾患の分子疫学を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

全国の医療機関でFAが疑われた骨髄不全患者サンプルからゲノムDNAを抽出し、一次スクリーニングとして、日本人FA患者における高頻度変異である *FANCA* 遺伝子 c.2546delC, *FANCG* 遺伝子 c.307+1G>Cおよびc.1066C>Tのサンガーシーケンスを行う。また、臨床情報や染色体断裂試験から、近年報告されたFA関連病態であるアルデヒド代謝酵素欠損症（ADDS）が疑われる場合、*ADH5*遺伝子の全エクソン、および*ALDH2*遺伝子c.G1510A（p.E487K）変異の有無をサンガーシーケンスで検討する。これらに変異が見つからない場合、NGSにより全ゲノム解析を行い、原因遺伝子を探索する。（倫理面への配慮）

本研究は課題名「ファンconi貧血が疑われる骨髄不全症候群患者の遺伝子解析」として、九州大学医系地区観察研究倫理審査委員会より承認を得て実施している（許可番号23126）。患者サンプルは

九州大学への送付に際し匿名化されている。

C. 研究結果

2023年度は、滋賀医科大学病院から依頼を受け、1例のFAが疑われる日本在住フィリピン人患者サンプルのゲノム解析を行った。予想した通り、*FANCA*遺伝子、*FANCG*遺伝子の3箇所の日本人ホットスポット変異は本症例で検出されなかった。染色体断裂試験は陽性であったため、*ADH5*の解析は行わず国立がん研究センター吉田健一研究室に依頼し全ゲノム解析を行ったところ、ヘテロの*FANCA*遺伝子c.C3568T（p.Q1190X）、c.T1351G（p.W451G）、c.3653_3654inv（p.Pro1218Leu）変異が同定された。

FANCA c.C3568T（p.Q1190X）は病的変異であることがすでに報告されている。c.T1351Gおよびc.3653_3654invはvariant of unknown significance（VUS）であるが、名古屋大学におけるターゲットシーケンスにおいて、この症例の母親サンプルで*FANCA*遺伝子にc.T1351G（p.W451G）のヘテロ変異が同定されたことから、病的アレル（c.C3568T）は父親由来の可能性が高く、本患者は*FANCA* c.C3568Tおよびc.T1351Gのコンパウンドヘテロ変異によりFAを発症した可能性が高いと考えられた。なお、本患者の*ALDH2*遺伝子は両アレルとも野生型（GG）であることが確認された。

D. 考察

このような活動を継続し、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ことが重要である。そのためには、研究の継続性が重要である。研究分担者の京都大学高田の定年退職に伴い、本年度より九州大学の勝木、藤田が研究班

に参画し、今後のFA分子診断、分子疫学研究を担うこととなった。高田も引き続き、研究班に参加する。また、国内に居住する外国人も今後一層増加することが予想される。これに伴い、各種遺伝性疾患を発症する海外にオリジンをもつ人々も増えていくであろう。将来構想としては、データとサンプルのRepositoryと分子診断の体制を、東アジアの症例をターゲットとして国際協力によって整えることが望ましいと思われる。

E. 結論

今後もこのような研究を継続し、患者データを蓄積していくことが重要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Alvi E, Mochizuki AL, Katsuki Y, Ogawa M, Qi Fei, Okamoto Y, Takata M, Mu A. Mouse Slfn8 and Slfn9 genes complement human cells lacking SLFN11 during the replication stress response. **Commun Biol.** 2023 Oct 13;6(1):1038. doi: 10.1038/s42003-023-05406-9. PMID: 37833372.
- 2) Mu A, Cao Z, Huang D, Hosokawa H, Maegawa S, Takata M. Effects of the major formaldehyde catalyzer ADH5 on phenotypes of fanconi anemia zebrafish model. **Mol Biol Rep.** 2023 Oct;50(10):8385-8395. doi: 10.1007/s11033-023-08696-8. PMID: 37615925.
- 3) Mu A, Hira A, Mori M, Okamoto Y, Takata M. Fanconi anemia and Aldehyde Degradation Deficiency Syndrome: Metabolism and DNA repair protect the genome and hematopoiesis from endogenous DNA damage. **DNA Repair (Amst).** 2023 Oct;130:103546. doi: 10.1016/j.dnarep.2023.103546. PMID: 37572579.
- 4) Takata M. A new Fanconi anemia-like disorder, aldehyde degradation deficiency syndrome: two defense mechanisms working together for the genome and hematopoiesis. **Rinsho Ketsueki.** 2023;64(7):639-645. doi: 10.11406/rinketsu.64.639. PMID: 37544724.
- 5) Takata M, Harada H. Meeting report: AT workshop 2023-A platform for discussing cutting-edge science in DNA damage signaling, repair, and human disorders. **Genes Cells.** 2023 Sep;28(9):642-645. doi: 10.1111/gtc.13054. PMID:

37341149.

- 6) Qi F, Alvi E, Ogawa M, Kobayashi J, Mu A, Takata M. The ribonuclease domain function is dispensable for SLFN11 to mediate cell fate decision during replication stress response. **Genes Cells.** 2023 Sep;28(9):663-673. doi: 10.1111/gtc.13056. PMID: 37469008.
- 7) 矢部普正, 高田穰, 村松秀城. Fanconi 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, p16-28.

2. 学会発表

- 1) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御の解明. **第27回DNA複製・組換え・修復ワークショップ** (2023年6月5日-7日, 福岡). (口演).
- 2) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御の解明. **第96回日本生化学会大会シンポジウム** (2023年10月31日-11月2日, 福岡). (口演).
- 3) 勝木陽子, 岡野拓真, 藤井純平, 松村友輝, 吉田和真, 藤田雅俊. (シンポジウム) ヒト染色体上における内因性複製ストレス誘導モデルを用いた修復因子SLX4-XPFの局在制御機構. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸). (口演).
- 4) 藤田雅俊, 勝木陽子, 吉田和真. (シンポジウム) 蛋白質核酸複合体障害物により誘導される複製ストレスに対するSLX4-XPF-ATRを介したDNAダメージ応答におけるRAD52の役割. **第46回日本分子生物学会年会** (2023年12月6日-8日, 神戸). (口演).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし