

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

鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアに鉄が蓄積した環状鉄芽球を特徴とする難治性貧血である。鉄芽球性貧血には、遺伝性（先天性）鉄芽球性貧血と後天性鉄芽球性貧血の二種類が存在する。それぞれ、ミトコンドリアでのヘム合成、鉄-硫黄クラスターの合成・輸送にかかわる遺伝子、RNA スプライシングにかかわる遺伝子の変異が同定されてきたが、遺伝子変異が認められない症例も存在し、発症機序がすべての症例で明らかになっているわけではない。したがって、鉄芽球性貧血の病態や予後については十分に解明されているとはいえない。鉄芽球性貧血は希少疾患であり、多施設共同研究により分子疫学や臨床病態を明らかにすることが必須である。今年度は新たに二例の新規症例が登録され、解析を行った。

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性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。主治医による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

一例目は49歳、男性。2020年秋より急速に小球性貧血が進行し輸血依存となった。骨髄において環状鉄芽球を認めたため、鉄芽球性貧血の診断となり、遺伝性の可能性も考慮して当研究に登録となった。末梢血検体を用いて遺伝子解析を施行したが、ALAS2を含めて、既知の原因遺伝子の変異は同定されなかった。さらに全エクソン解析にて新規遺伝子変異の可能性も探索したが、有意な遺伝子変異は認められなかった。その他の臨床検査としてビタミンB6が測定感度以下であったため、ピリドキサルを

投与したところ、貧血は著明に改善した。

二例目は1歳男児。2021年5月に重度の輸血依存性貧血(Hb:3.5g/dL: 正球性)を認め紹介受診となった。骨髄スメア上はピアソン症候群を疑う所見であったため、当研究に登録となった。ミトコンドリアDNAには有意な異常所見を認めず、現在も引き続き解析を進めている。

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これまでに計29例登録され、うち69% (20例)と大多数はX染色体上に存在するALAS2の異常を認めた。本遺伝子変異に伴うXLSAは男性におけるヘミ変異での発症が典型的だが、本研究で認めたXLSAの20例中2例は女性におけるヘテロ変異例であった。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欠損である。一例目の症例におけるビタミンB6低下の機序は未だ不明である。薬剤によるビタミンB6代謝障害が否定できず、XLSA様の症状、所見を認めた際はビタミンB6測定も検討するのが重要であると考えられる。

E. 結論

新たな遺伝性鉄芽球性貧血症例を登録し、遺伝子解析を施行した。

G. 研究発表

- 論文発表
1. Niitsuma-Sugaya I, Kanamori H, Ichikawa S, Fukuhara N, Seike I, Takei K, Baba H, Oshima K, Aoyagi T, Harigae H, Tokuda K. Disseminated gonococcal infection in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):741. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30930-0.2.
2. Ichikawa S, Fujiwara T, Saito K, Fukuhara N, Yokoyama H, Hatta S, Onodera K, Onishi Y, Fujishima F, Ichinohasama R, Harigae H. A novel case of $\gamma\delta$ T cell leukemia

with recurrent genetic abnormalities accompanied by agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2021 Oct;100(10):2665-2668. doi: 10.1007/s00277-020-04241-w.

3. Onishi Y, Onodera K, Fukuhara N, Kato H, Ichikawa S, Fujiwara T, Yokoyama H, Yamada-Fujiwara M, Harigae H. Unrelated cord blood transplantation for adult-onset EBV-associated T-cell and NK-cell lymphoproliferative disorders. *Int J Hematol.* 2022. doi: 10.1007/s12185-022-03313-z.

2. 学会発表

1. Fujiwara T, Suzuki C, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Harigae H. FOG1-dependent transcriptional network involves glucose metabolic regulation of erythroid cells. (第83回日本血液学会、2022年9月、仙台)
2. Suzuki C, Fujiwara T, Shima H, Ono K, Saito K, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Elucidation of the role of FAM210B in mitochondrial metabolism in erythroblasts. (第83回日本血液学会、2022年9月、仙台)
3. Ono K, Fujiwara T, Saito K, Suzuki C, Takahashi N, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Cellular models of X-linked sideroblastic anemia based on immortalized human erythroid progenitors. (第83回日本血液学会、2022年9月、仙台)
4. Kato H, Long NC, Ishii Y, Matsumoto M, Rhee C, Saigusa D, Funayama R, Okae H, Fujiwara T, Muto A, Harigae H, Scadden DT, Igarashi K. Inhibition of S-Adenosylmethionine synthesis promotes erythropoiesis via epigenetic modifications. The 63th American Society of Hematology (Atlanta, 2021)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

