

(133例)

		IBMF5 (26例)											AA (107例)										
テロメア長 < -1.71 SD		[Yellow bars]											[Yellow bars]										
遺伝子変異		[Purple bars]											[Purple bars]										
		DC (11例)											DC以外のIBMF5 (15例)										
		DC					FA						DBA		その他								
年齢, > 2歳		[Blue]					[Blue]						[Blue]		[Blue]								
性別 (男)		[Green]					[Green]						[Green]		[Green]								
外表奇形		[Red]					[Red]						[Red]		[Red]								
テロメア長 < -1.71 SD		[Yellow]					[Yellow]						[Yellow]		[Yellow]								
DC関連遺伝子	TINF2	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
	TERT	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
FA関連遺伝子	FANCA	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
	FANCG	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
DBA関連遺伝子	RPL5	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
	RPS17	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
	RPS19	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
SDS関連遺伝子	SBDS	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								
BS関連遺伝子	BLM	[Purple]					[Purple]						[Purple]		[Purple]								

## 遺伝性骨髄不全症の診断プロセス向上に期待 ～骨髄不全症における血球テロメア長の測定の意義～

名古屋大学大学院医学研究科小児科学の高橋 義行（たかはし よしゆき）教授、村松 秀城（むらまつ ひでき）講師、成田 敦（なりた あつし）助教、三輪田 俊介（みわた しゅんすけ）大学院生らの研究グループは、小児骨髄不全症 133 名に対して次世代シーケンサー<sup>※1</sup>を用いた網羅的遺伝子解析とテロメア長の測定を行い、テロメア長の測定が遺伝性骨髄不全症の診断に有用であることを報告しました。

骨髄不全症<sup>※2</sup>は骨髄<sup>※3</sup>の中で血液が作られなくなる病気で生まれつき遺伝子に異常のある遺伝性骨髄不全症（IBMF5）<sup>※4</sup>と、自己免疫的な原因によって起こる後天性再生不良性貧血（AA）<sup>※5</sup>にわけられます。骨髄不全症を治療する際には IBMF5 と後天性 AA とで治療法が異なるため、両者を区別することが重要ですが、IBMF5 の臨床症状は様々であり、特徴的な症状がみられない場合には診断が困難な場合があります。

テロメア<sup>※6</sup>は DNA の分解や修復から染色体を保護する役割があり、老化とともに短縮することから加齢性変化を示すマーカーとされています。IBMF5 のうち、遺伝性角化不全症（DC）<sup>※7</sup>はテロメアに関連する遺伝子の異常が原因であり、テロメア長の著明な短縮が特徴です。一方で、DC 以外の IBMF5 や後天性 AA においても、テロメア長の短い症例が報告されています。

本研究グループは 133 例の小児骨髄不全症患者のテロメア長を測定し、IBMF5 では後天性 AA よりもテロメア長が有意に短縮していることを示しました。さらに、統計学的解析を用いて IBMF5 の診断に有用な基準値を設定し、DC の 91%、DC 以外の IBMF5 の 60%でテロメア長が基準値よりも短縮していることを示しました。これらの結果から、テロメア長の測定が DC だけでなく、IBMF5 の補助診断としても有用であることが示唆されました。

本研究成果は、ヨーロッパ血液学会（European Hematology Association）より発行されている科学誌『Haematologica』に掲載されます（米国東部標準時間 2021 年 4 月 22 日付の電子版）。

## ポイント

- 骨髄不全症は遺伝性と後天性に分類され、両者を区別することは治療方法を選択する際に重要です。
- 小児骨髄不全症 133 例を対象として次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析とテロメア長測定を行い、遺伝性骨髄不全症の患者では後天性骨髄不全症の患者よりもテロメア長の短縮がみられることを示しました。
- 骨髄不全症の診断時にテロメア長を測定することで、遺伝性骨髄不全症の診断プロセス向上が期待されます。

## 1. 背景

骨髄不全症は骨髄の中で血液が作られなくなるために、血液中の白血球、赤血球、血小板のすべてが減少する疾患であり、生まれつき遺伝子に異常のある遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) と、自己免疫的な原因によって起こる後天性再生不良性貧血 (AA) に分けられます。IBMFS は小児期の骨髄不全症の 5-30% を占め、遺伝性角化不全症 (DC)、Fanconi 貧血 (FA) <sup>※8</sup>、Diamond-Blackfan 貧血 (DBA) <sup>※9</sup>、Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) <sup>※10</sup> などが含まれます。IBMFS は特徴的な身体の奇形や所見を呈することが多く、それらの症状を手がかりに臨床診断がなされますが、特徴的な所見をもたない場合にはその診断は困難です。近年、遺伝子解析の進歩により特徴的な所見をもたない患者においても、次世代シーケンサー<sup>※9</sup> を用いた網羅的遺伝子解析により IBMFS の診断がなされるようになりました。

テロメア<sup>※10</sup> は DNA の分解や修復から染色体を保護する役割を担っており、老化とともに短縮することから加齢性変化を示すマーカーとされています。IBMFS のうち、DC はテロメアに関連する遺伝子の異常が原因であり、テロメア長の著明な短縮が特徴です。一方で、DC 以外の IBMFS や後天性 AA においても、テロメア長が短くなることが報告されていますが、IBMFS と後天性 AA のテロメア長を直接比較した研究はこれまでにありません。本研究グループは次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析による遺伝子診断を実施して、小児骨髄不全症 133 例を DC (11 例)、DC 以外の IBMFS (15 例)、後天性 AA (107 例) の 3 群に分類しました。さらに、3 群のテロメア長を比較検討することで、骨髄不全症の診断におけるテロメア長測定の意義について検討しました。

## 2. 研究成果

133 例の骨髄不全症の患者に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を実施し、26 例を IBMFS、107 例を後天性 AA と診断しました。IBMFS 26 例の内訳は DC 11 例、FA 9 例、DBA 4 例、SDS 1 例、Bloom 症候群 1 例でした (図 1)。また、Flow-FISH 法<sup>※11</sup> を用いて全患者のテロメア長を測定しました。133 例の全体におけるテロメア長の中央値は $-0.96SD$ <sup>※12</sup> (範囲  $-5.73 \sim +4.00 SD$ ) でした。疾患ごとのテロメア長の中央値を比較すると、DC では $-3.50 SD$  (範囲  $-5.73 \sim +0.83 SD$ )、DC 以外の IBMFS では $-1.89 SD$  (範囲  $-4.74 \sim +2.05 SD$ )、後天性 AA では $-0.84$

SD（範囲 -4.27～+4.00 SD）であり、DC および DC 以外の IBMFS は後天性 AA よりもテロメア長が有意に短縮していることがわかりました（図 2）。また、統計学的解析を用いて IBMFS と後天性 AA を区別するのに最適なテロメア長の基準値（-1.71SD）を算出しました。本基準値を用いたところ、DC の 91%、DC 以外の IBMFS の 60%でテロメア長は基準値である-1.71SD よりも短縮していることがわかりました。一方で、後天性 AA 患者でテロメア長の短縮している比率は 23%と低頻度であったことから、テロメア長の測定は DC のみならず DC 以外の IBMFS の診断においても有用な補助的ツールになりうると考えられました。

### 3. 今後の展開

本研究により、骨髄不全症の患者のテロメア長を測定することは、DC の診断のみでなく、DC 以外の IBMFS のスクリーニング検査としての役割も果たすことが期待されます。テロメア長の短い骨髄不全症の患者に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行うことで、IBMFS をより確実に診断することができる可能性があります。

(133例)

		IBMFS (26例)											AA (107例)										
テロメア長<-1.71 SD		[Yellow bars]											[Yellow bars]										
遺伝子変異		[Pink bars]											[Pink bars]										

		DC (11例)											DC以外のIBMFS (15例)															
		DC											FA					DBA			その他							
年齢, > 2歳		[Blue]											[Blue]					[Blue]			[Blue]							
性別 (男)		[Green]											[Green]					[Green]			[Green]							
外表奇形		[Red]											[Red]					[Red]			[Red]							
テロメア長<-1.71 SD		[Yellow]											[Yellow]					[Yellow]			[Yellow]							
DC関連遺伝子	TINF2	[Pink]																										
	TERT	[Pink]																										
FA関連遺伝子	FANCA												[Pink]															
	FANCG												[Pink]															
DBA関連遺伝子	RPL5																	[Pink]										
	RPS17																	[Pink]										
	RPS19																	[Pink]										
SDS関連遺伝子	SBDS																							[Pink]				
BS関連遺伝子	BLM																							[Pink]				

図 1. 骨髄不全症患者の特徴

133 例の骨髄不全症のうちテロメア長の短縮（-1.71SD 未満）がみられたのは遺伝性骨髄不全症（IBMFS）で 19 例（73%）、後天性再生不良性貧血（AA）で 25 例（23%）でした。IBMFS と診断された 26 例のうち、診断基準を満たし臨床的に遺伝性角化不全症(DC)と診断された 2 例を除いた 24 例にそれぞれの疾患に関連した遺伝子異常がみられました。FA：Fanconi 貧血, DBA：Diamond-Blackfan 貧血, SDS：Shwachman-Diamond 症候群, BS：Bloom 症候群

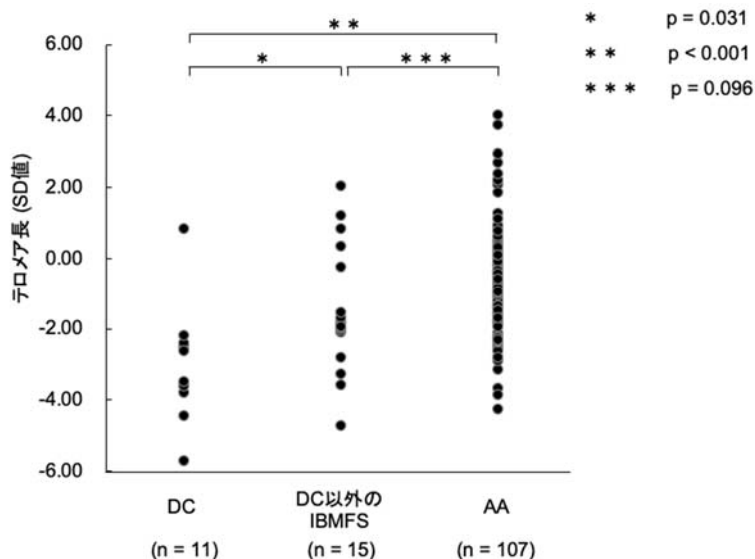


図 2. 病型ごとのテロメア長の比較

遺伝性角化不全症(DC)、DC 以外の遺伝性骨髄不全症(IBMFS)、後天性再生不良性貧血(AA)の患者のテロメア長を比較したところ、DC および DC 以外の IBMFS は後天性 AA よりも統計学的に有意にテロメア長が短縮していました。

#### 4. 用語説明

1. 次世代シーケンサー：DNA などの塩基配列を読み取る装置をシーケンサーといいます。「次世代シーケンサー」は従来の「第 1 世代シーケンサー」と対比させて使われる用語です。次世代シーケンサーでは従来のものと比べて大量の塩基配列を低コストで迅速に解析することが可能です。
2. 骨髄不全症：血液を作っている骨髄に様々な異常が生じることで正常に血液をつくることができず、白血球減少、貧血、血小板減少などの症状が起こる病気の総称です。
3. 骨髄：骨の内部にあり、血液細胞のもとになる造血幹細胞が存在し、造血幹細胞が分化・成長することで血液が作られます。
4. 遺伝性骨髄不全症：生まれ持った遺伝子の異常により、正常に血液をつくることができない病気の総称です。骨髄不全に伴う症状以外に、身体の奇形や特徴的な症状を示すことがありますが、それらが目立たない遺伝性骨髄不全症の患者もいます。
5. 再生不良性貧血：骨髄不全症の中で最も多い病気で、主に自己免疫的な異常により、正常な造血が障害され白血球減少、貧血、血小板減少がみられます。再生不良性貧血と前述の遺伝性骨髄不全症は治療方針が異なるため診断時に両者をきちんと区別する必要があります。
6. テロメア：染色体の末端にあり、遺伝子を保護する役目を持っています。細胞分裂の繰り返しにより徐々に短くなっていくことが知られています。
7. 遺伝性角化不全症：爪の萎縮、口腔内白斑、皮膚色素沈着を特徴的な 3 症状とする病気で、テロメアに関連する遺伝子異常によっておこる遺伝性骨髄不全症候群の一つです。
8. Fanconi 貧血：染色体に傷が入りやすいことを背景として、白血球・赤血球・血小板の減

少、悪性腫瘍の合併、内臓の形態異常などを合併する遺伝性骨髄不全症候群の一つです。

9. Diamond-Blackfan 貧血：骨髄における赤血球の造血のみが障害される病気で、生後早期から貧血を合併する遺伝性骨髄不全症候群の一つです。

10. Shwachman-Diamond 症候群：白血球・赤血球・血小板の減少と同時に膵臓の障害を伴うことを特徴とする稀な遺伝性骨髄不全症候群の一つです。骨格異常・低身長も合併することが知られています。

11. Flow-FISH 法：フローサイトメトリーを用いたテロメアの測定方法で、いくつかあるテロメアの測定方法の中でも最も正確な測定方法です。

12. SD 値：標準偏差ともいい、平均値からどれだけ離れているかという「幅」を示します。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Haematologica

論文タイトル：Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited bone marrow failure syndromes

著者：Shunsuke Miwata<sup>1</sup>, Atsushi Narita<sup>1</sup>, Yusuke Okuno<sup>1,2</sup>, Kyogo Suzuki<sup>1</sup>, Motoharu Hamada<sup>1</sup>, Taro Yoshida<sup>1</sup>, Masayuki Imaya<sup>1</sup>, Ayako Yamamori<sup>1</sup>, Manabu Wakamatsu<sup>1</sup>, Kotaro Narita<sup>1</sup>, Hironobu Kitazawa<sup>1</sup>, Daisuke Ichikawa<sup>1</sup>, Rieko Taniguchi<sup>1</sup>, Nozomu Kawashima<sup>1</sup>, Eri Nishikawa<sup>1</sup>, Nobuhiro Nishio<sup>1,2</sup>, Seiji Kojima<sup>1</sup>, Hideki Muramatsu<sup>\*1</sup>, Yoshiyuki Takahashi<sup>\*1</sup>

所属：<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

<sup>2</sup>Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.\*Corresponding authors

DOI：<https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278334>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Haem\\_210422en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Haem_210422en.pdf)