

主論文の要旨

**Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to
the progression of bone marrow failure in children with
idiopathic aplastic anaemia**

〔 2型アルデヒド脱水素酵素多型は小児特発性再生不良性貧血
における骨髄不全の進行に寄与する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：小島 勢二 教授)

川島 希

【緒言】

特発性再生不良性貧血は骨髄不全症の一症候群であり、末梢血汎血球減少と骨髄低形成を特徴とする。細胞障害性免疫などによる造血幹細胞への障害や造形幹細胞自体の内因性障害が原因であると考えられている。アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) は外来性あるいは内在性アルデヒドを解毒分解するという生物学的に重要な代謝に関与する。日本人では2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 一塩基多型 (rs671, c. 1510G>A) がみられ、AA型ではアルデヒド分解能が欠損しており、GA型でもGG型と比較して分解能が著しく低下する。

近年、先天性骨髄不全症の代表的疾患であるファンconi貧血の日本人患者において、ALDH2欠損者では骨髄不全が加速していると報告された。我々は特発性再生不良性貧血においても骨髄不全の進行の根底にALDH2欠損があると仮説を立てて以下の検討をおこなった。

【対象および方法】

1990年1月から2011年4月までに特発性再生不良性貧血と診断された15歳以下の日本人小児79例を対象とした。発作性夜間血色素尿症と診断されたもの、化学物質への暴露歴があるもの、染色体脆弱性を有するもの、またTERC、TERT、SBDS、SH2D1A変異を有するものを除外した。ALDH2一塩基多型はPCR-CTPP法により遺伝子型判定をした。統計学的解析はフィッシャー正確検定、クラスカル・ワリス検定、カプラン・マイヤー法による治療奏功維持生存曲線(再発、追加治療、発作性夜間血色素尿症発症、二次癌発症のない生存と定義)によりおこなった。

【結果】

本研究には最重症再生不良性貧血患者10例、重症40例、非重症29例が含まれていた。ALDH2多型の内訳は、GG型が40例、GA型が29例、AA型が10例であった(表1)。このALDH2多型の頻度は健常日本人集団における既知の頻度と比較して統計学的有意差を認めなかった($P=0.5015$)。しかし再生不良性貧血の診断時年齢は、GG型の中央値9.5歳(1.6-15歳)およびGA型の中央値9歳(1-14歳)と比較してAA型では中央値2歳(0.83-6歳)と統計学的に有意に低値であった(表1、図1A)。一方、再生不良性貧血の重症度や診断時末梢血血算はALDH2多型群間で有意差を認めなかった(表1)。

続いて再生不良性貧血に対する初期治療として免疫抑制療法を受けた56例について検討した。GG型34例中14例、GA型16例中10例、AA型6例中4例は後に造血細胞移植をおこなった。免疫抑制療法開始後、10年治療奏功維持生存率はGG群(0.467、95%信頼区間0.282-0.661)と比較してGA・AA群では統計学的に有意に低値であった(0.162、95%信頼区間0.043-0.454)($P=0.0465$ 、図1B)。

【考察】

ALDH2はアセトアルデヒドの分解を触媒する酵素として知られるが、DNA-蛋白質架橋により遺伝毒性を有する他のアルデヒドの分解も触媒する。これまでもALDH2機能不全は種々の疾患に関連することが示されてきたが、造血器疾患関連遺伝子の異常を有さない一般集団での血液疾患において、ALDH2の役割を明らかにしたのは本研究が初めてである。

ALDH2と骨髄不全症が関連するという発想は、先天性骨髄不全症の一つであるファンconi貧血モデルマウスでの研究結果による。ファンconi貧血ではDNA鎖間架橋を修復できないため、DNA損傷が造血幹細胞に蓄積することで、少なくとも部分的にはその機能不全や白血病化を説明できると考えられてきたが、そもそもDNA損傷をきたす内因性因子については不明であった。アルデヒドは生体内の種々の代謝により生じ遺伝毒性を有するため、その造血幹細胞における役割が注目された。Fancd2ノックアウト・ファンconi貧血マウスモデルにおいて、Aldh2もノックアウトすることで、Fancd2野生型やFancd2単独ノックアウトと比較して有意に骨髄不全の進行が加速した。日本人のファンconi貧血患者において、ALDH2欠損者では骨髄不全や骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病への進行が加速すると報告され、マウスだけではなくヒト造血システムにおいてもアルデヒド代謝の重要性が示唆された。またマウスの研究では、ファンconi関連遺伝子変異を有さなくても、Aldh2単独ノックアウトで造血幹細胞プールの低下が示され、内在性アルデヒドが造血幹細胞一般に高い毒性を示すのではないかということが示唆された。

我々の研究コホートでは小児だけを含んでおり、アルコール摂取はしていないはずであるから、脂質代謝などにより生じた内在性アルデヒドが造血幹細胞を障害して造血幹細胞プールが低下したことで、低年齢での特発性再生不良性貧血の発症や、それに対する免疫抑制療法後の治療奏功維持生存率低下をきたしたと考えられた。

【結語】

本研究は遺伝疾患のない一般人口での血液・造血器疾患におけるALDH2の役割を明らかにした。Alda-1などのALDH2賦活剤が、造血幹細胞の機能障害を予防するという骨髄不全症の新規治療法となりうる可能性も示唆される。