

日本臨牀 78 卷 増刊号 7 (2020 年 12 月 31 日発行) 別刷

原発性免疫不全症候群

—最新の疾患分類と新規疾患を中心に—

XI. 骨髄不全

Fanconi anemia type A~W

川島 希

骨髄不全

Fanconi anemia type A~W

川島 希

Key words : 遺伝性骨髄不全症候群, DNA 鎖間架橋, 染色体脆弱性, FANCD2 モノユビキチン化, クリニカルシーケンス

1. 概念・定義

ファンコニ貧血 (FA) は DNA 鎖間架橋 (interstrand crosslink: ICL) 修復過程の破綻を原因とした染色体脆弱性を背景に, 進行性汎血球減少症, 骨髄異形成症候群 (MDS)・骨髄性白血病 (AML) への進行, 身体奇形, 固形腫瘍発症のリスクを有する遺伝性骨髄不全症候群 (inherited bone marrow failure syndrome: IBMFS) の一つである^{1,2)}.

FA 関連遺伝子の変異が血液疾患・がん体質 (cancer predisposition) に関連することはよく知られてきたが, 近年さらに老化や免疫疾患にも関連することも明らかとなってきた³⁾. FA 患者では NK 細胞数・機能の低下, B 細胞数の低下がみられることが 2011 年に指摘され⁴⁾, その後同じ筆者グループにより, 液性免疫ではメモリー B 細胞数低下と IgM 低値, 細胞性免疫では CD4⁺T 細胞数低下はあるが PHA 幼若化試験は正常であり, 日和見感染症はまれだが口腔ヒトパピローマウイルス感染症はよくみられることが明らかにされた⁵⁾. 成人発症の分類不能型免疫不全症に FA 関連遺伝子変異を認める例も報告された^{6,7)}. このように IBMFS と原発性免疫不全症とは一部重なりがあることから,

国際免疫学会 (IUIS) 2019 年分類の原発性免疫不全症には骨髄不全症が挙げられ, その筆頭に FA が掲載されている⁸⁾.

2. 疫 学

日本における FA 患者の発症数は年間出生 100 万人あたり 5~10 人程度であり, 欧米の報告と同程度である. これまでに 22 関連遺伝子が報告されており, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, ……*FANCW* などと命名されている (表 1)^{3,9)}. X 染色体上の *FANCB* を除き常染色体遺伝形式である. これらの病的変異遺伝子の保因者は一般日本人では 2.6% 程度と推定された⁹⁾. 日本人 FA の 113 人, 213 個の変異アリルを検討した群では, 原因遺伝子として *FANCA* が 58%, *FANCG* が 25% で約 8 割を占めて, 3 番目が *FANCB* (3%) であった. 一方, 欧米人を多く含む Rockefeller University Fanconi Anemia Mutation Database の解析では *FANCA* (57%), *FANCC* (15%), *FANCG* (11%) の順に多く, 本邦とは原因遺伝子の割合が異なることが判明している⁹⁾.

表 1 ファンコニ貧血関連遺伝子の一覧と特徴

遺伝子名	エイリアス	OMIM	遺伝形式	FANCD2-L	他の疾患原因
<i>FANCA</i>		607139	AR	-	
<i>FANCB</i>		300515	XR	-	
<i>FANCC</i>		613899	AR	-	
<i>BRCA2</i>	<i>FANCD1</i>	600185	AR	+	HBOC
<i>FANCD2</i>		613984	AR	No expression	
<i>FANCE</i>		613976	AR	-	
<i>FANCF</i>		613897	AR	-	
<i>FANCG</i>		602956	AR	-	
<i>FANCI</i>		611360	AR	-	
<i>BRIP1</i>	<i>FANCF</i>	605882	AR	+	HBOC
<i>FANCL</i>		608111	AR	-	
<i>FANCM*</i>		609644	AR	-	
<i>PALB2</i>	<i>FANCN</i>	610355	AR	+	HBOC
<i>RAD51C**</i>	<i>FANCO</i>	602774	AR	+	HBOC
<i>SLX4</i>	<i>FANCP</i>	613278	AR	+	
<i>ERCC4</i>	<i>FANCQ</i>	133520	AR	+	XP
<i>RAD51</i>	<i>FANCR</i>	179617	AD	+	
<i>BRCA1**</i>	<i>FANCS</i>	113705	AR	+	HBOC
<i>UBE2T</i>	<i>FANCT</i>	610538	AR	-	
<i>XRCC2</i>	<i>FANCU</i>	600375	AR	+	
<i>MAD2L2</i>	<i>FANCV, REV7</i>	604094	AR	+	
<i>RFWD3</i>	<i>FANCW</i>	614151	AR	+	

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man, AR : 常染色体潜性, XR : X 連鎖性潜性, AD : 常染色体顕性, FANCD2-L : FANCD2 モノユビキチン化, HBOC : 遺伝性乳癌卵巣癌症候群, XP : 色素性乾皮症.

*FANCM は現在, 真正なファンコニ貧血の原因遺伝子とは考えられていない.

**これらの遺伝子異常によるファンコニ貧血は典型的な所見をとらない(例えば骨髄不全は呈さないなど).

3. 病 因

ICL は生理的環境下では主に内因性アルデヒドにより生じるとされる. DNA 複製・転写が ICL で停止してしまうため DNA に重大な損傷を来す. これを修復するのが FA 経路であり, FA 関連遺伝子がこの経路のタンパクをコードしている. FA 経路の過程で FANCD2 がモノユビキチン化を受ける. 最終的に相同組み換えによる ICL 修復と, 停止した複製フォークの安定化による複製再開の促進により, DNA 損傷応答とゲノム安定化に寄与するが, これが FA 経路の中心的な役割である. この他にサイトカイン誘導性の造血ストレスにも FA 経路が関与することや, 造血抑制因子である TGF β の亢進が FA の骨髄不全症に関連するなどが近年示されている³⁾.

4. 病 態

ICL 修復機構の低下と染色体の脆弱性のため, 小児期に進行性汎血球減少症を発症する. 発症年齢は平均 6~8 歳で, 女児の方が男児よりも遅いとされる¹⁰⁾. 思春期・若年成人期にかけて MDS・AML への移行がみられることが多い. 成人期には頭頸部・泌尿生殖器系・乳腺などの発がんリスクが上昇する. 皮膚の色素沈着, 身体奇形, 低身長, 性腺機能不全を伴うがその表現型は多様である. また, 約 3 割の症例では以上の身体的特徴を有しないとされている²⁾. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) の原因遺伝子としても知られる *BRCA1* (*FANCS*), *BRCA2* (*FANCD1*), *BRIP1* (*FANCF*), *PALB2* (*FANCN*), *RAD51C* (*FANCO*) はヘテロ接合体変異で発がんリスクを有する¹¹⁾.

5. 診断と鑑別診断

FAを疑った場合には末梢血検体を用いてmitomycin C (MMC)やdiepoxybutane (DEB)などDNA架橋剤を添加した染色体断裂試験を行う。正常対照細胞と比べて多数の染色体断裂と、その結果生じると考えられる染色分体交換が特徴的とされる。MMCを用いた検査は本邦でも外注検査で実施可能である。またFA経路上流の異常はFAの約95%を占めることから、FANCD2モノユビキチン化をウェスタンブロットで確認することも簡易なスクリーニング法として優れている。こちらは本邦では研究目的のみ実施されている。血球細胞でのみ正常型となるリバージョン・モザイシズムも報告されているため、この場合、皮膚線維芽細胞を用いた染色体断裂試験やFANCD2モノユビキチン化ウェスタンブロットが必要である。

鑑別を要するIBMFSは先天性角化不全症(dyskeratosis congenita: DC), Shwachman-Diamond症候群, 先天性無巨核球性血小板減少症(congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: CAMT), 先天性赤血球形成異常性貧血(congenital dyserythropoietic anemia: CDA), Pearson症候群などが代表的である。染色体不安定症候群としては色素性乾皮症, 毛細血管拡張性運動失調症, Bloom症候群, ナイミーヘン染色体不安定症候群(Nijmegen breakage syndrome: NBS)が鑑別疾患である。いずれも希少疾患であり、それぞれに特徴的な臨床像を有するが、時に鑑別診断が困難である。近年のシーケンシング技術の向上により上記疾患の原因遺伝子が同定されてきているとともに、高スループットゲノム解析を臨床応用する「クリニカルシーケンス」が、がん疾患や遺伝性疾患で開発されつつある⁷⁾。このうちIBMFSでは「CDAの遺伝子解析」が外注検査

により保険診療内で行えるようになっており、この遺伝子パネルにはFA関連遺伝子としてFANCA, FANCC, FANCF, FANCGが対象に含まれる¹²⁾。

6. 治療と予後

血球減少に対するアンドロゲンや造血因子の投与などが行われるが、現時点で唯一根治が期待できる治療法は造血細胞移植である^{2, 13)}。通常、重度の汎血球減少症に進行する前に移植が選択され、MDS・AMLに進展した場合には早期実施が必要である。多くの移植前処置で用いられる放射線照射はFAでは移植関連毒性が強くと二次がんのリスクもあるため、でき得る限り避けるあるいは減弱すべきである。歴史的にHLA一致血縁者間骨髄移植(健全なFA関連遺伝子保因者からの移植も含む)の成績が最も良好であるが、フルダラビンを含む骨髄非破壊的移植前処置の導入によりHLA一致非血縁者間骨髄移植の成績も改善された¹³⁾。本邦の非移植症例の10年生存率は63%と報告される一方²⁾、5年全生存率は非進行期MDSでは91~92%、進行期MDS・AMLでは53%であり¹⁴⁾、後者の治療成績の向上が望まれる。造血系の異常以外にも、頭頸部・食道、婦人科領域の扁平上皮癌を中心に固形がんの合併が5~10%でみられるため定期的な検査が必要である¹⁰⁾。本邦でのFA診療には「Fanconi貧血診療の参照ガイド」が参考となる²⁾。

現在、自家造血細胞を用いたレンチウイルスベクターによる遺伝子治療が開発されつつあり、骨髄不全症や免疫不全症などの症候が発現する前の早期診断と診断後の速やかな遺伝子治療が可能となる時代がもはや目前に迫っている¹⁵⁾。

文 献

- 1) Kennedy AL, Shimamura A: Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood* **133**: 1071-1085, 2019.

- 2) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)特発性造血障害に関する調査研究班. Fanconi 貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版, 2020. [<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/11.pdf>] (2020 年 9 月閲覧)
 - 3) 山下孝之: Fanconi 貧血. 臨床血液 **60**: 403-407, 2019.
 - 4) Myers KC, et al: Impaired immune function in children with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* **154**: 234-240, 2011.
 - 5) Myers KC, et al: Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* **64**: 10.1002/pbc.26599, 2017.
 - 6) Sekinaka Y, et al: Common Variable Immunodeficiency Caused by FANCI Mutations. *J Clin Immunol* **37**: 434-444, 2017.
 - 7) Muramatsu H, et al: Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. *Genet Med* **19**: 796-802, 2017.
 - 8) Tangye SG, et al: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* **40**: 24-64, 2020.
 - 9) 森 美奈子, ほか: 日本人 Fanconi 貧血患者のゲノム解析から得られた知見. 臨床血液 **60**: 691-701, 2019.
 - 10) 小児慢性特定疾病—診断の手引き(日本小児科学会 監, 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室 編), 診断と治療社, 2016.
 - 11) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療の手引き(「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班 編), 2017.[<http://johboc.jp/guidebook2017/>] (2020 年 9 月閲覧)
 - 12) 濱田太立, 村松秀城: 先天性骨髄不全症の分子病態解明の進歩(特集 血液疾患におけるゲノム解析研究の進歩とその臨床応用). 血液内科 **80**: 376-382, 2020.
 - 13) Dufour C: How I manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* **178**: 32-47, 2017.
 - 14) Yabe M, et al: Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol* **98**: 271-280, 2019.
 - 15) Río P, et al: Advances in Gene Therapy for Fanconi Anemia. *Hum Gene Ther* **29**: 1114-1123, 2018.
- 