

小児骨髓異形成症候群の病態に関与するゲノム基盤の同定

東京大学医学部附属病院 無菌治療部 講師 加藤 元博



【背景】

小児不応性血球減少症（Refractory cytopenia of childhood：RCC）は芽球（＝形態的な異常細胞）の著しい増加を伴わない骨髓異形成症候群（MDS）の一病型であり、小児期に特有の病型である。成人のMDSでは不応性貧血という分類に相当するが、それとは異なり、骨髓は細胞成分が少ないことが多く、2008年度版のWHO分類において新たに提唱された概念である。このRCCは、小児期に発症するMDSのうちおよそ半数弱を占めるとされている。

再生不良性貧血のような造血幹細胞が機能不全になり、血液細胞を作れない（＝骨髓不全）の状態と、典型的な骨髓異形成症候群のような異常細胞の増加も併せ持つ状態と考えられており、これらの中間に位置する疾患と理解されている（図1）。

しかし、このRCCは近年になって提唱された概念であるうえに、その発症頻度は高くないために、病態や治療戦略は明らかになっていない部分が多い。また、再生不良性貧血に用いられる免疫抑制療法が行われることが多いが、反応する例は約半数であり、どのような病態がおおもとになっているのか、未解明な部分が多い疾患である。

一方で、近年のゲノム解析技術の進歩はめざましく、細胞に生じた遺伝子の異常を効率的に調べる事が可能であり、さまざまな疾患において病態の理解に貢献する知見が得られている。

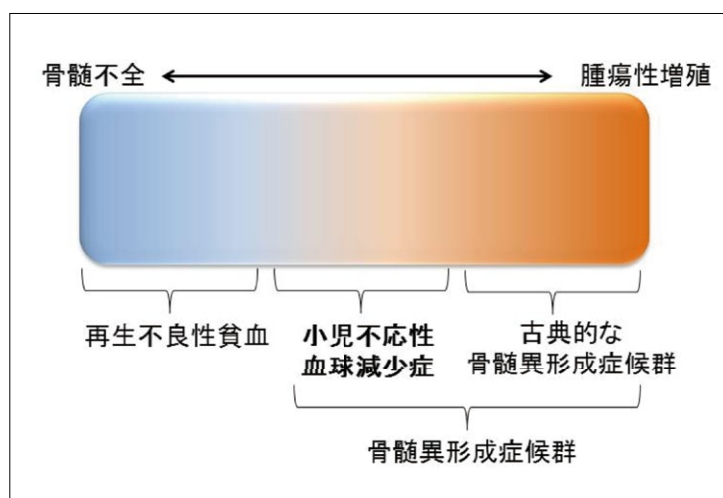


図1. 小児不応性貧血の概念

【対象と方法】

小児不応性貧血（RCC）の患者3例を対象として、診療の一部として得られた骨髓検査の残余検体からDNAを抽出し、次世代シーケンサーを中心とした解析技術を用いて、どのような遺伝子異常がRCC患者の骨髓細胞に生じているかを解析した。

【結 果】

1例では、先天性角化不全症の原因として報告されている *TINF2* 遺伝子の R282H のヘテロ変異が検出された（図2）。この変異は末梢血からも確認された。

別の2例からは造血細胞の機能に影響を与えるような確定的な遺伝子異常は検出されなかった。

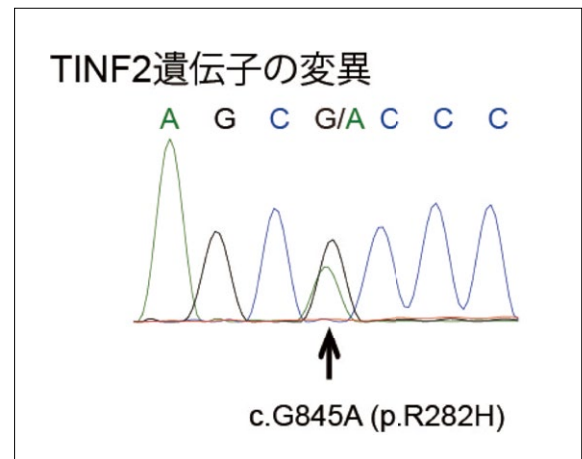


図2. 小児不応性貧血患者から検出された *TINF2* の変異

【考 察】

今回、小児不応性貧血（RCC）患者の解析を通じ、RCCと考えられている患者の中には、先天性角化不全症のような症候群の症状として骨髄不全をきたしていることを疑う必要があることが確認された。

先天性角化不全症は、爪の萎縮や骨髄不全、皮膚の色素異常、肺や髪の毛の異常など多彩な症状をしめす疾患であるが、小児期には症状がそろわない患児が多いため、正確な診断が難しいことがある。しかし、この角化不全症によって生じる骨髄不全症を治癒させるためには免疫抑制療法は不十分であり、造血幹細胞移植が必要である。また、先天性角化不全症に対して移植を行う場合には、肺合併症の発症率が高いことから、そのことに留意して移植に臨む必要がある。この症例では、症状だけからは診断が困難であったが、遺伝子検査により先天性角化不全症であることが確認され、そのことを念頭において治療に望むことが可能であり、実際に、このような遺伝子検査が診療においても有用であることが示された（Monoi A, Sugawa M, Kato M, et al. *Oncol Lett* [in press]）。

また一方で、他のRCC患者からは重複する遺伝子や、機能的に造血能に影響しうるような遺伝子異常は検出されなかった。RCCの中には、上記のような先天性骨髄不全を基盤として発症する症例がいる一方で、他の分子遺伝学的機序で発症する症例がいることが考えられ、今後の解析症例増やして検討を続けていくことで、RCCの全体的な分子病態の把握が可能になると期待される。