

自己評価報告書

平成23年3月31日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008年度～2012年度

課題番号：20591262

研究課題名（和文）先天性骨髄不全症候群の診断と造血細胞移植の開発

研究課題名（英文）Diagnosis and stem cell transplantation for congenital bone marrow failure syndrome

研究代表者

矢部 みはる（YABE MIHARU）

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：40172514

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：先天性骨髄不全、造血細胞移植、ファンconi貧血、遺伝子診断、発癌、妊孕能

1. 研究計画の概要

(1) 臨床症状の解析・諸外国との比較

先天性骨髄不全症候群(CBMFS)の頻度や臨床症状、遺伝子変異は民族により特徴が見られ、日本人におけるデータの集積が重要である。本研究では Fanconi 貧血(FA)をはじめとしたCBMFS の日本における疫学の基盤を作り、骨髄不全や MDS 化の機構を明確にしていくと同時に、造血細胞移植のよりよい前処置法の開発と、二次がん発症の予防の開発を目的とする。

(2) 細胞表現型

DNA架橋剤や造血細胞移植前処置に使用する薬剤のリンパ球染色体脆弱試験を行うことにより、FAの診断の確定と低線量の放射線を使用しない前処置法の提案を試みる。

放射線感受性の1つの指標としてプレオマイシン(BLM)感受性試験を加え、BLMに高感度を示す症例を選別し、各疾患の移植前処置の開発を試みる。

(3) 遺伝子型

FAではFANCAをはじめ8個のFA蛋白が核内複合体を形成し、これに依存してモノユビキチン化を受け、活性型となったFANCD2がBRCA1, BRCA2と協同してDNAの相同組換え修復や細胞周期チェックポイントを制御する。FANCD2のモノユビキチン化の解析と各種抗体(FA-A, C, G)を用いてFAの診断と遺伝子型を特定し、臨床症状や骨髄不全の重症度、MDS化との関係について検討を加え、FAが否定された非FA群のCBMFSの遺伝子検索については各研究施設と密に連絡をとり検索を行う。

(4) 骨髄異形成症候群(MDS)・白血化の予測と移植後二次がん・固形腫瘍発症の実態と予防法の確立

MDSの形態異常の前に、染色体のクローナルな異常や胎児ヘモグロビン(HbF)の高値をとること

多い。経時的に骨髄染色体の詳細な分析や血液像の詳細な観察を行い白血化の危険因子を解析すると同時に、造血細胞移植後の二次がんや固形腫瘍の発症の危険因子の検討を行う。

2. 研究の進捗状況

(1) 2011年3月までに193例の骨髄不全症の症例紹介があり、うち Fanconi 貧血(FA)86例を染色体解析および遺伝子検査を含めた解析で診断した。先天性骨髄不全症(CBMFS)は36例で、3例は dyskeratosis congenita (DC)、26例は分類不能型であった。造血細胞移植(HSCT)は東海大学でFA:60例、他CBMFS:10例に行われた。FA症例の移植後の出産例を報告した。

(2) 皮膚・骨髄の線維芽細胞培養はFAやDCの10症例で行われ、東海大学の研究資源バンクで保存を行った。1例では骨髄線維芽細胞でリバージョン・モザイク型のFAを診断した。

(3) 小児・青年期発症の再生不良性貧血(AA)や骨髄異形成症候群(MDS)などの骨髄不全症における急性骨髄性白血病(AML)や固形腫瘍の発症について検討しFAが91例、FA以外のCBMFSが34例、20歳までに発症した後天性骨髄不全症(ABMFS)が64例で、計189例を対象とした。FA群の91例中28例がMDSを発症し、うち8例がAMLへ進行した。82例がHSCT(中央値8.7歳)をうけ、4例のMDS/AML例を含む7例が移植後に固形腫瘍を発症した(移植後10ヶ月:子宮頸部上皮内癌、11ヶ月:Tリンパ腫、8年:舌癌、12年:肝癌、12年:褐色細胞腫、13年:口腔内癌、12年:食道癌+15年:舌癌)。CBMFS群の34例中12例がMDSを発症したが、AML

へ進行した例はみられなかった。2例がAAを発症した後に固形腫瘍を発症し(15歳:脳腫瘍、28歳:舌癌)、その後MDSを合併した。24例にHSCT(中央値6.3歳)が施行され、MDS症例の1例が移植後に固形腫瘍を発症した(移植後1年:脳腫瘍)。

また、85例のFAの骨髄染色体分析を行い、28例に異常が認められ、25例がMDS/AMLであった。1、3、7番染色体と複合型の異常が多く、3q異常を伴う症例では7番染色体や複合型異常と合併する傾向にあり、refractory anemia with excess of blasts (RAEB)/AMLへの移行例が多くみられた。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

先天性骨髄不全症の中でも多くを占めるFanconi貧血において染色体脆弱性検査や遺伝子診断が順調に行われており、また線維芽細胞を用いた検査診断が可能となった。造血細胞移植もFAを中心に、分類不能型の先天性骨髄不全症においても前処置法が方向付けられてきている。

4. 今後の研究の推進方策

(1)日本造血細胞移植学会登録FA症例の造血細胞移植の解析を行う。

(2)各種保存細胞および新規症例の遺伝子解析を集積し日本人のFA患者の分子病態の特徴をまず明らかにする。

(3)リバージョン・モザイク患者の確定診断法をさらに検討する。

(4)新規症例については末梢血リンパ球にて薬剤負荷による染色体脆弱試験およびFANCD2のモノユビキチン化とmultiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を用いて検索し、FAのスクリーニング検査を試みる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

①M Yabe, T Shimizu, T Morimoto, T Koike, H Takakura, E Suganuma, N Sugiyama, S Kato and H Yabe. Alternative donor marrow transplantation in children with aplastic anemia using low-dose irradiation and fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, 2010; doi: 10.1038/bmt.2010.241 (査読有り)

②Yabe H, Yabe M, Koike T, Shimizu T, Morimoto T and Kato S. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood*. 2010; 115:2723-2724 (査読有り)

③Nabhan SK, Bitencourt M, Duval M, Abecasis M, Dufour C, Boudjedir K, Rocha V, Socie' G, Passweg J, Goi K, Sanders J, Snowden J, Yabe H, Pasquini R, Gluckman E. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematologica* 2010 95(10): 1783-1787(査読有)

④Yabe H, Koike T, Shimizu T, Ishiguro H, Kato S and Yabe M. Natural pregnancy and delivery after unrelated bone marrow transplantation using fludarabine-based regimen in a Fanconi anemia patient. *Int J Hemato*. 2010; 91: 351 (査読有)

⑤Oshima K, Kikuchi A, Mochizuki S, Toyama D, Uchisaka N, Yabe M, Hanada R. Fanconi anemia in infancy: report of hematopoietic stem cell transplantation to a 13-month-old patient. *Int J Hematol*. 2009; 89: 722-723 (査読有 [学会発表]) (計22件)

①Yabe M, Cancer after Stem Cell Transplantation in Japanese Fanconi anemia Patients. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. 2010年10月21日、Minneapolis, USA

②Yabe H, Recovery of gonadal function after allogeneic stem cell transplantation for Fanconi anemia. 22nd Annual Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. 2010年10月21日、Minneapolis, USA

③矢部みはる, 小児・青年期発症の骨髄不全症における発癌のリスク. 第72回日本血液学会総会、2010年9月25日、横浜

④Yabe H, Yabe M, Allogeneic stem cell transplantation using fludarabine-based regimen for Japanese Fanconi anemia patients. 第51回日本小児血液学会総会シンポジウム、2009年11月29日、浦安

⑤Yabe M, Chromosomal aberration in Fanconi anemia patients with myelodysplasia. 第71回日本血液学会学術集会、2009年10月25日、京都 [図書] (計6件)

①矢部普正, 中外医学社、Annual Review 血液、移植後GVHD予防としての大量シクロフォスファミドとATG、2010年、33-39

②矢部普正, 医薬ジャーナル社、よくわかる小児の造血細胞移植、2010年

③矢部普正, 中外医学社、血液診療エキスパート; 貧血 難治性貧血に対するfludarabineを前処置に用いた造血幹細胞移植、2010年、231-234

④矢部みはる, 中山書店、小児科診療ピクシス 小児白血病 「急性骨髄性白血病WHO分類」、2009年、82-87

⑤矢部みはる, 東京医学社、小児疾患診療のための病態生理 「Fanconi貧血」、2009年、1178-1182