

## Fanconi anemia (Aplastic Anemia)

和泉 堯己\*1 久島 公夫\*2 山下美佐子\*3 小村 堯\*4 田中 公夫\*5

\*1 比治山大学現代文化学部コミュニケーション学科

\*2 敬和学園大学

\*3 広島文教女子大学

\*4 広島大学総合科学部

\*5 (財)環境科学技術研究所 生物影響部

Aplastic anemia is a stem cell disorder. The marrow may be normal aplastic, hypoplastic or hyperplastic.

Fanconi anemia is a progressive bone marrow aplasia associated with congenital malformations. Clonal chromosome abnormalities were detected in lymphocyte with Fanconi anemia.

Various chromosome abnormalities were detected in bone marrow cells of patients with Fanconi anemia at different stage of their disease including AML, MDS and bone marrow aplasia with minor signs of dysmyelopoiesis as frequently seen in Fanconi anemia patients.

### I. Abstract (はじめに)

Fanconi anemia (aplastic anemia) 骨髄機能不全によって生ずる汎血球減少をもたらす aplastic anemia に属する Fanconi anemia は先天性, 家族性によるものと考えられ, 10才以前に発病し脾臓, 腎臓の奇形や発育不全, 骨成長障害などを合併し, 腫瘍化(白血病等)する頻度が高い。今回検索した症例はいずれも Fanconi anemia より白血病化したものでこれまでの家族分析や染色体分析により現在までに原因となる染色体部位と原因遺伝子の検索を行った。これについては, 他の家族性腫瘍 (familial cancer), あるいは遺伝性腫瘍疾患といわれるもので私達が検索した原因遺伝子と染色体座位も示した。

Fanconi anemia について更にうち2症例についてはBMの血球の形態について検索し極めて高い汎血球減少を示した。

### II Introduction (Fanconi anemia)

Aplastic anemia は一般的には骨髄幹細胞によって起こされる骨髄の低形成による末血の貧血で表1に Aplastic anemia の診断基準を, 図1に他の貧血を含む貧血の発生機序を示した。また, Fanconi anemia を含む家族性腫瘍 (familial cancer), 即ち Bloom 症候群, atxia telangiectasia, Li-Fraumeni 症候群, Werner 症候群, WAGR 症候群, 多発性内分泌腫瘍症等の染色体座位, 原因遺伝子の同定を行った。

Fanconi anemia は G. Fanconi によって Familial infantile perniciosaaatige anemia と記載された症候群で多発奇形を伴った先天性再生不良性貧血と呼ばれ常染色体性劣性の遺伝病である。

本症患者の染色体はmitomycin (MMC) diepoxybutane (DEB)などのDNA—二重鎖間の架橋薬剤によりbreakage,gab, endoduplication等の染色体異常は著明に増大するためFanconi anemiaの診断に用いられている。さらにmitomycin感受性を指標にして, A, B, C, Dの4群の遺伝的相補性群が知られている。尚, Fanconi anemiaは原疾患以外では腫瘍, 特に白血病の発生率が高い。

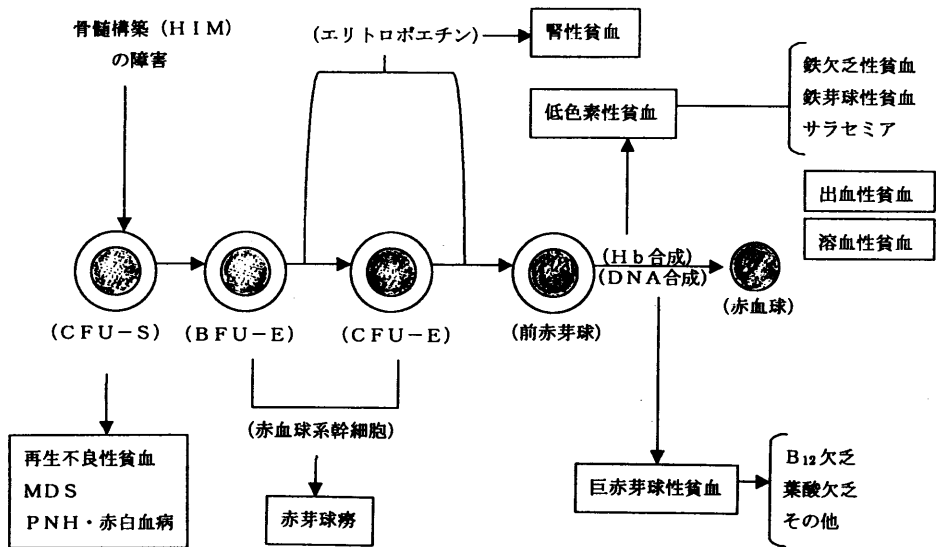


図1 貧血発生の障害部位

表1 再生不良性貧血の診断基準(厚生省特定疾患研究班1989.6)

- (1) 再生不良性貧血患者では, 一般臨床所見として貧血, 出血傾向, とくに発熱を呈する
- (2) 末梢血において汎血球減少症を認める
- (注) (i) 汎血球減少とは成人で赤血球数, 男 $400 \times 10^4/\mu\text{t}$ ; 女 $350 \times 10^4/\mu\text{t}$ 以下, 白血球 $4,000/\mu\text{t}$ 以下, 血小板数 $10 \times 10^4/\mu\text{t}$ 以下の状態をさしている
- (3) 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない. 他の原因疾患とは, 白血病, my-elodysplastic syndrome, 巨赤芽球性貧血, 骨髓線維症, 癌の骨髓転移, 多発性骨髓腫, パンチ症候群, 悪性リンパ腫, 感染症などをいう
- (4) 汎血球減少症に下記のような検査成績が加われば診断の確実性が增加する
  1. 末梢血における相対的リンパ球増加
  2. 末梢血の網赤血球絶対数が正常よりも増加していない
  3. 骨髓穿刺所見で細胞数が原則として減少するが, 減少がみられない場合でも巨核球の減少とリンパ球比率の増加を認める. なお造血細胞の異形成は顕著でない
  4. 骨髓生検所見で造血細胞の減少
  5. 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下
  6. 放射性鉄の血漿中から消失時間(PID)の延長と赤血球交代率(RIT)の低下
- (5) 診断に際してはまず(1)(2)によって再生不良性貧血を疑い, (3)によって他の疾患を除外し, (4)によってさらに診断が確実なものとなる. しかしながら(4)の所見がすべて揃っていないれば診断のできないことはなく, 治療に対する反応などを含めた経過の観察によって確定診断に到達する

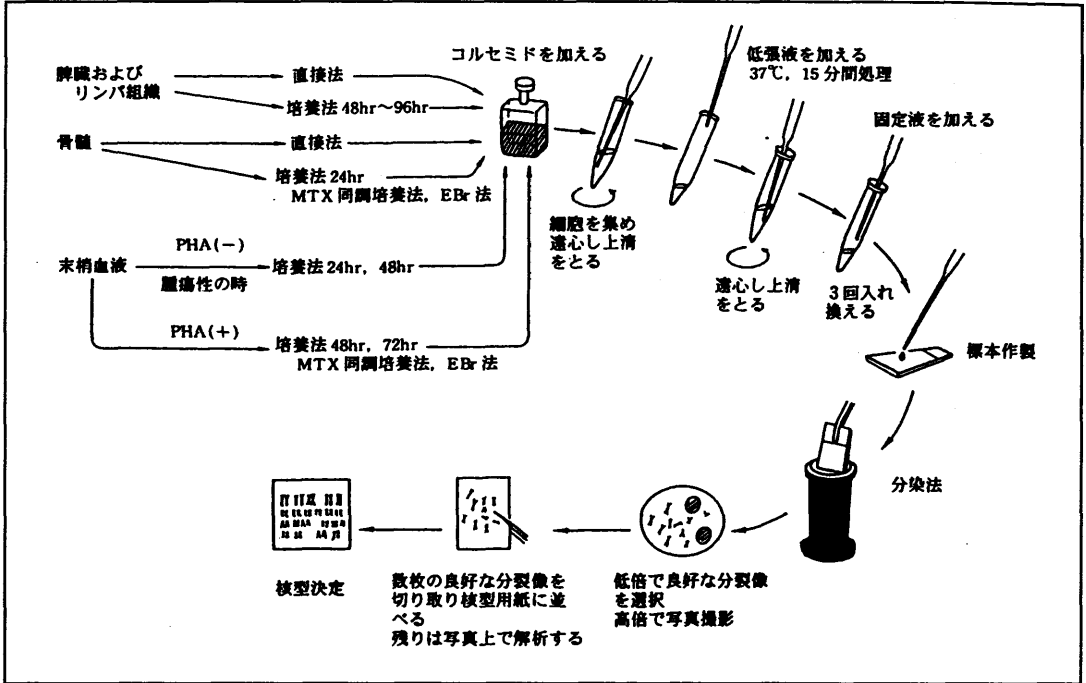


図2 血液細胞の染色体観察の作業行程

表2 染色体異常の記載に用いるおもな記号

記号	意味	例
+	染色体の付加	+ 8, +12
-	染色体の欠失	- 7, -Y
t	転座translocation	t (9; 22) (q34; 11)
inv	逆位inversion	inv(16) (p13q22)
del	欠失deletion	del(3) (p13), del(5) (q15q33)
dup	重複duplication	dup(12) (q13→q22)
ins	挿入insertion	ins(3; 3) (q26; q21q26)
i	同腕染色体isochromosome	i(17q), i(1q)
der	派生染色体derivative chromosome	der(3)t(3; ?) (q31; ?)
dic	二動原体染色体dicentric chromosome	dic(3; 5) (q21; q13)
r	環状染色体ring chromosome	r(8) (p22q24)
mar	マーカー染色体marker chromosome	+ mar
/	モザイク	46, XY, t(9; 22) (q34; q11)/46, XY

(short systemでの記載例)

47, XY, +21, t(9; 22) (q34; q11), del(11) (q31)

染色体数 性染色体 数的異常 構造異常 構造異常に関与する染色体 その染色体の切断の生じているバンド

### III. Material and Method

#### 形態学的検索

骨髓血液像 塗抹標本作製

骨髓穿刺液からスライド上にできるだけ薄いSmearの作製を行いMay-Grünwald.Giemsa染色を行った。erythroblast1000のうちmicronucleus (小核)を有する細胞数をカウントした。

#### 細胞遺伝学的検索 (Chromosome analysis)

染色体分析は図2で示した同調培養を用い、表2に染色体異常に用いる記号を示した。更にmitomycin C (MMC) いわゆるDNA-二重鎖間の架橋薬剤を用いてFanconi anemiaの染色体異常を検索した。

### IV. Results and Discussion (結果とまとめ)

表3に私達が過去に染色体と白血病のFanconi anemiaを含む家族性腫瘍<sup>(2)</sup> (familial cancer) or 遺伝性疾患と呼ばれている疾患のリストを示す。更に各疾患の原因遺伝子と染色体座位も記した。これらはすべて、染色体劣性遺伝形式を示す。Fanconi anemia患者ではmitomycin処理にて高頻度にリンパ球に染色体分体型異常を示し、Bloom症候群では高い頻度で姉妹染色体分体交換 (sister chromatid exchange: SCE) が観察される。<sup>(3,4)</sup>

表4にFanconi anemiaより発症した3例の白血病を示す。表3で示したFanconi anemia 9例のうち3例が白血病を発症した。表3に3例の白血病の染色体異常と骨髓のErythroblast (赤芽球)の小核 (micronucleus : MN) の頻度を合わせて示した。Fig 1 は表3の症例1, S.SのケースFAの染色体異常を示したもので、Fig 2 は症例1, S.SがRAEB (MDS) に移時の染色体異常を示したもので、Fig 3 は同じく症例1, S.Sでみられたmitomycin (MMC) 処理によるリンパ球の染色体異常を示したものである。

Strathdee<sup>(1)</sup>等によってC群のmitomycinC感受性を相補する遺伝子がクローニングされた、Fanconi anemia C群を相補する遺伝子としてFACC遺伝子と名付けられた。このFACC遺伝子は9番染色体 (9q22), 16q24,3等にマップされているこれについては表3に示す。

表5にFanconi anemiaを含むDNA修復異常を持つ先天性遺伝性疾患の特徴を示す。

尚、Fig 4, 5はFanconi anemiaの骨髓像であるが高度の汎血球減少を示している。

表3 遺伝性腫瘍と原因遺伝子

疾 患	遺伝形式	染色体座位	原因遺伝子	よく発生する 悪性腫瘍	発症時	経験症例数
Fanconi貧血	常, 劣性	9q22.3	FAC	白血病	小児	9例(3例Leukemia)
		16q24.3など5ヶ所	FAA			
Bloom症候群	常, 劣性	15q26.1	BLM	白血病	小児	3例
末梢血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia:AT)	常, 劣性	11q23.1	ATM	白血病	小児	2(細胞株)
Li-Fraumeni症候群	常, 劣性	17p13.1	p53	乳癌, 骨肉腫	小児	1(細胞株)
WAGR症候群	常, 劣性	11p13	WT1	Wilms腫瘍腎臓癌	小児	2例
Werner症候群	常, 劣性	9q34.1	WRN	肉腫, 甲状腺癌	小児	1例
多発性内分泌腫瘍症 (MEN)	常, 劣性				成人	
MEN1型		11q22-13	MEN	下垂体腫瘍, 副腎腺腫		2例
MEN2型		10q11.2	RET	甲状腺髄様癌		3例

常, 優性: 常染色体劣性遺伝

表4 再生不良性貧血 (Fanconi貧血) より発症した小児白血病3症例の染色体異常

NO	名前	chr, No	性	発症時年齢	病型	組織	染色体異常	赤芽球中のMN
							46,XX,dup(1)(q22q42), t(1;3)(p36;q21), add(6)(p25), del(7)(q22q34), t(10;12)(p15;p12)	
1	S.S.	2102	F	12歳	FA→AML	PB	[29]	30/1000
		13689				BM		
		15307				BM		
		16111			FA→MDS	PB	45, XX,-	
		7210			(RAEB)	PB	7, del(12)(p12), add(21)(q13)[18]	
2	U.U.	7212	F	20歳	→AML	PB	/idem, +del(8)(p21), -21[2]	
3	K.K.	14422	M	6歳		BM	46, XY[20]	45/1000
							46, XX, +14, -8/47, XX, +14/46, XX	

表5 主なDNA修復異常を持つ先天性遺伝性疾患の特徴

先天性遺伝性	よく発症する病気	感受性	欠陥のある修復機構	関連遺伝子蛋白質	遺伝子のある
XP	皮膚癌	UV	NER/PRR		
CS	-	UV	NER		
			Cross-link		
FA	白血病 悪性リンパ腫	クロスリンク	repair?		
AT	Tリンパ性白血病	X-線	修復蛋白	ATM	11q231
BS	多くの腫瘍	多種の物質	DNA-リガーゼ	BLM	
ナイミーヘン 症候群	悪性リンパ腫	X-線	修復蛋白	NLM	8p12

NER: nucleotide excission repair: 除去修復

PRR: post replication repair: 複製後修復

CS: Cockayne syndrome XP: Xeroderma pigmentosum

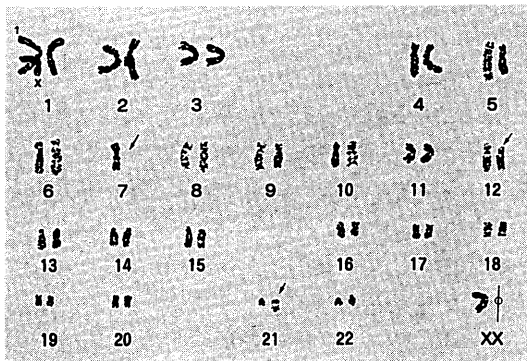


Fig1

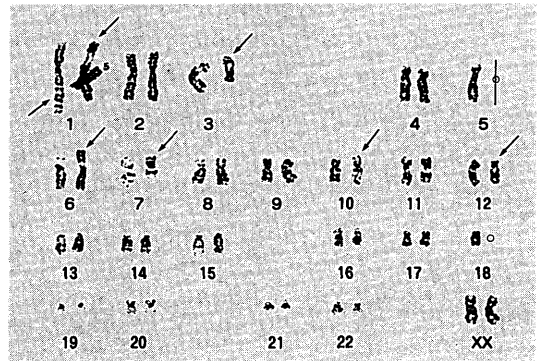


Fig2



Fig3

#### 参考文献

1. Strahdee CA, Duncan AMV et al Evidence for at least four Fanconi anemia genes including FACC on chromosome 9. *Nature Genet* 1 : 196-198, 1992
2. Liu JM, Buchwald M, et al : Fanconi anemia and novel strategies for therapy. *Blood*84 : 3995-4001, 1994
3. Barguinerio J, Witherspoon et al ; Allogenic marrow grafts from donors with congenital chromosomal abnormalities in marrow cells. *Br J.Hematol* 90 : 595-601, 1995
4. Butturini A, GaleRP, et al ; Hematologic abnormalities in Fanconi anemia ; an International Fanconi Anemia Registry Study. *Blood*84 : 1650-1655, 1994

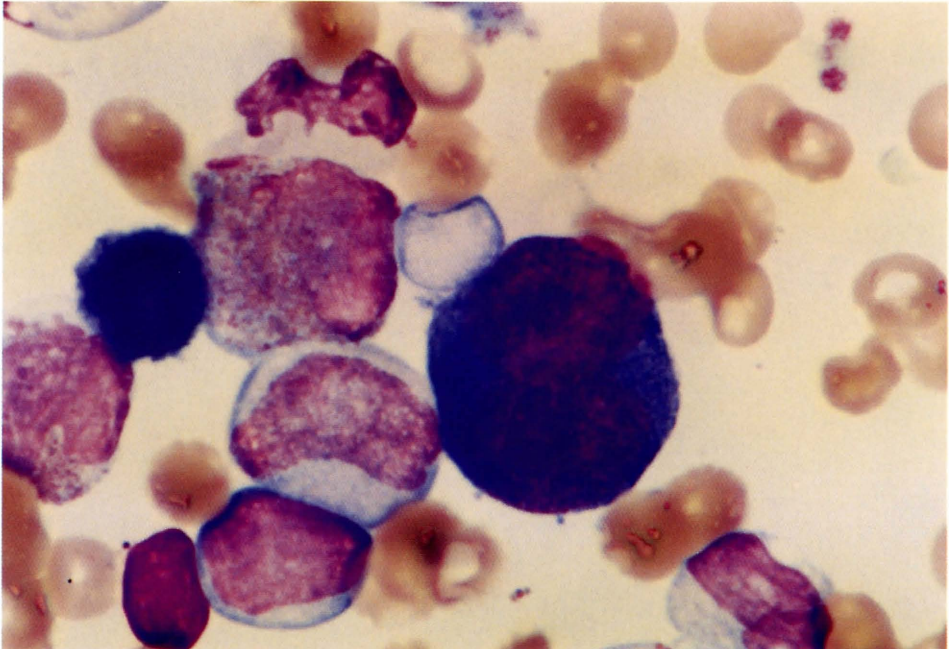


Fig4

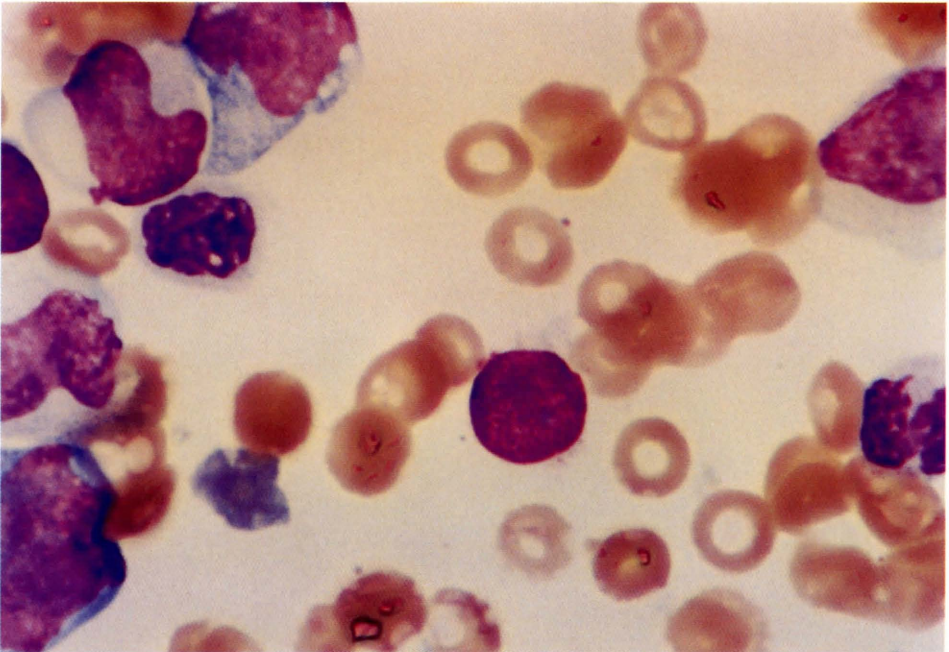


Fig5