

## 骨髄不全症候群におけるテロメア制御異常

山口 博樹

日本医科大学血液内科

## Abnormality of Telomere Regulation in Bone Marrow Failure Syndrome

Hiroki Yamaguchi

Department of Hematology, Nippon Medical School

## Abstract

Dyskeratosis congenita (DKC) is an inherited bone marrow failure syndrome characterized by reticulated skin pigmentation, nail dystrophy, and mucosal leukoplakia. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome is considered to be a severe form of DKC. Unconventional forms of DKC (cryptic DKC [cDKC]), which develop slowly in adulthood without the physical anomalies characteristic of DKC, have been reported.

The genes responsible for them have been identified as a gene cluster forming a telomerase complex (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, and *NHP2*); *TINF2*, which forms a shelterin complex; *TCAB1*, which transports the telomerase complex to intranuclear Cajal bodies; and *RTEL1*, which has a function of the DNA helicase. DKC is thought to occur when a mutation in these genes causes shortening of the telomere, resulting in impaired proliferation in hemopoietic stem cells and other proliferative cells, leading to the symptoms described above.

The pathogenesis of DKC involves 3 important factors: 1) telomere-related gene abnormality leading to intracellular molecular biological mutation, 2) generational anticipation, and 3) aging. The mutations of *TERC* and *TERT* seen in cDKC produce a haploinsufficiency effect, but the extent of the weakening of telomerase activity is small, so that a certain level of generational anticipation and aging is thought to be required before the DKC phenotype develops.

Treatment for DKC and cDKC is either by administering anabolic steroid hormones or by allogeneic hemopoietic stem cell transplant. Anabolic steroid hormones are thought to be converted to estrogen in the cell and to enhance telomerase activity through the estrogen-binding region of the *TERT* promoter region. So far, this treatment has been reported to be effective in approximately two-thirds of cases of DKC, but the proportion of cases in which results can be achieved is unclear. Meanwhile, allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is an effective treatment for serious bone marrow failure in DKC and HHS, but due to posttransplantation lung complications and other issues, the treatment outcomes have been regarded as disappointing. In the future, with the development of conditioning regimens and supportive therapy of Allo-HSCT, this could therefore be a potentially promising therapeutic approach.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 136-144)

**Key words:** dyskeratosis congenita, Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, shortening of the telomere, telomere-related gene mutation

## はじめに

テロメアは染色体の末端部位に存在する繰り返し配列をもつ DNA (ヒトでは 5'-TTAGGG-3') とそこに局在するテロメラーゼ複合体や Shelterin 複合体などの種々のタンパク質から構成されている<sup>1</sup>。テロメアはその構造からほかの要因で受けた DNA 切断末端と区別され、DNA の分解や修復から染色体を保護し、物理的および遺伝的な安定性を保つ働きをしている<sup>1</sup>。

ヒトなどの動物組織から取り出した培養細胞は、複数回の分裂を繰り返すとテロメア長が短縮化し細胞分裂が停止する細胞老化という現症が認められる<sup>2,3</sup>。これは細胞分裂の際に DNA 複製が行われるが、リーディング鎖は完全にコピーされるのに対して、ラグging 鎖は最終の岡崎フラグメントから約 200 bp 離れたところに複製のためのプライマーが合成されるため、3' 末端の一部はコピーが不完全となるためである<sup>1,4,5</sup>。また仮に偶然 3' 末端にプライマーが合成されても、

複製後プライマーは DNA に変換されないためテロメアの短縮化は避けられない<sup>1,4,5</sup>。しかし造血幹細胞や生殖細胞などでは、テロメラーゼによるテロメア長の伸長補正が行われるため常に細胞分裂が可能である<sup>1</sup>。

このテロメア長の伸長補正の障害が<sup>6</sup>、Dyskeratosis congenita (DKC)、一部の再生不良性貧血や骨髄異形性症候群、特発性肺線維症の原因と同定され、そして猫鳴き症候群、急性骨髄性白血病、肝硬変などの病態への関与も示唆されている<sup>6-9</sup>。本稿では、DKC などの骨髄不全症候群とテロメア制御異常に関して概説する。

## DKC におけるテロメア関連遺伝子異常

DKC は網状色素沈着、爪の萎縮、舌などの粘膜白斑症を伴う骨髄不全症 (Bone marrow failure : BMF) で 10 歳前後までに約 80% 以上の症例にこれらの特徴的身体所見が付随し BMF を発症する (図 1)<sup>7</sup>。そして上記以外にも精神発育遅滞、肺疾患、低身長、歯の

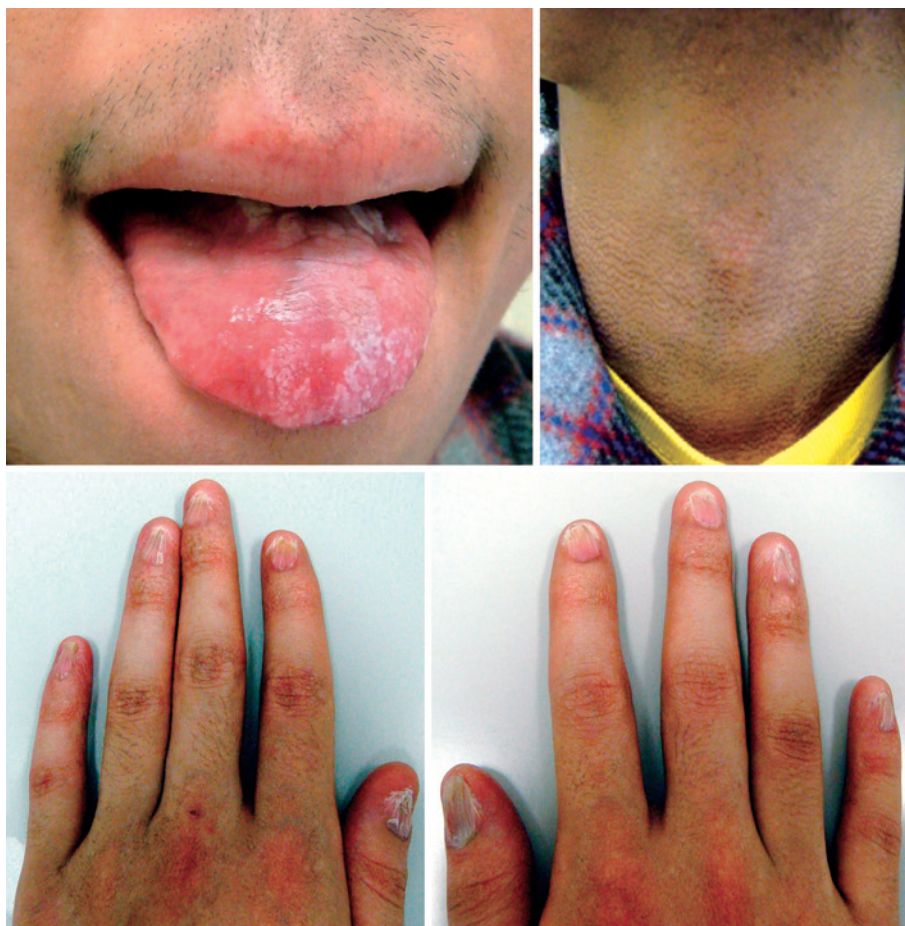


図 1 The characteristic physical anomaly of dyskeratosis congenita  
The left upper section: mucosal leukoplakia; the right upper section: reticulated skin pigmentation; the lower section: nails dystrophy.

表1 Telomere-related gene mutation and disease

Gene (Protein)	Chromosome	Frequency	Mutation type	Disease
Telomerase				
<i>TERC</i>	3q21-28	5 ~ 10%	Heterozygous	AD-DKC, AA, ET, MDS, PNH, PF
<i>TERT</i> (TERT)	5p15.33	5%	Heterozygous	AD-DKC, AA, HHS, PF
			Biallelic	AR-DKC, HHS
<i>DKC1</i> (Dyskerin)	Xq28	30%	Hemizygous	X-linked DKC, HHS
<i>NHP2</i> (NHP2)	5q35.3	<1%	Biallelic	AR-DKC
<i>NOP10</i> (NOP10)	15q14-q15	<1%	Homozygous	AR-DKC
<i>TCAB1</i>	17p13.1	<1%	Biallelic	AR-DKC
Shelterin				
<i>TINF2</i> (TINF2)	14q11.2	10 ~ 15%	Heterozygous	AD-DKC, AA, HHS, RS
DNA helicase				
<i>RTEL1</i>	20q13.3	1 ~ 2%	Biallelic	AR-DKC, HHS

AD-DKC: autosomal dominant genotype DKC, AA: aplastic anemia, ET, essential thrombocythaemia, MDS: myelodysplastic syndrome, PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PF: pulmonary fibrosis, HHS: Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, X-linked DKC: X-linked recessive genotype DKC, AR-DKC: autosomal recessive genotype DKC, RS: Revesz syndrome

異常，食道狭窄，頭髪の喪失，白髪などの多彩な合併症が15~25%の症例に認められ，また8%の症例に皮膚，上咽頭，消化管の扁平上皮癌や腺癌などの悪性腫瘍や，骨髄異型性症候群，Hodgkin病，急性骨髄性白血病などの造血器腫瘍の発生が認められる<sup>7</sup>。

遺伝型はX連鎖劣性遺伝が約35%，常染色体優性遺伝が約15%，常染色体劣性遺伝が数%に認められるが，残りの約40%近くが型式不明である<sup>7</sup>。近年テロメラーゼ複合体を構成する遺伝子群である，*DKC1*, *telomerase RNA component* (*TERC*), *telomerase reverse transcriptase* (*TERT*), *NOP10*, *NHP2*, Shelterin複合体を構成する *TRF-interacting nuclear protein* (*TINF2*)，テロメラーゼ複合体を核内のCajalbodyに移行させる *TCAB1* がDKCの責任遺伝子として同定された(表1)<sup>6-10</sup>。また近年DNAヘリカーゼの一つである *Regulator of Telomere Elongation Helicase 1* (*RTEL1*) の変異が常染色体劣性遺伝のDKCやその重症型と考えられている Hoyeraal Hreidarsson syndrome (HHS) で発見された<sup>11-13</sup>。DKCはこれらの遺伝子の変異によりテロメアが短縮化し，その結果造血幹細胞などの増殖能に障害が生じ上記の症候が形成されると考えられている<sup>7</sup>。

またDKCの発症年齢，随伴症状，造血障害の有無とテロメアの短縮化の程度には相関がみられ，後述のDKCの重症型と考えられているHHSはDKCと比較してテロメアの短縮が著しいと報告されている<sup>14</sup>。

HHSは男児の幼時期に骨髄不全症を発症する遺伝性疾患である。骨髄不全症以外には小頭症，小脳低形成，成長発達遅延，顔貌異常，B細胞とNK細胞数の

低下，細胞性免疫不全を合併し大多数の症例は10歳前後で死亡する<sup>15</sup>。遺伝型式の大多数はX連鎖劣性遺伝の男児とされてきたが，女児のHHSも報告されるようになった<sup>15</sup>。最近の報告ではHHSの1/3の症例は女児で，その遺伝型式は常染色体劣性遺伝とされている<sup>14</sup>。HHSは独立した疾患として考えられていたが，その後HHSに*DKC1*, *TERT*などのテロメア制御遺伝子変異が発見されDKCの重症型と考えられるようになった<sup>15,16</sup>。

### X連鎖劣性遺伝型のDKC

*DKC1* 遺伝子 (*DKC1*) は，染色体Xq28上にコードされ，X連鎖劣性遺伝型のDKCの原因遺伝子である。*DKC1*によって翻訳されるDyskerinは核内蛋白のsmall nucleolar RNAs (snoRNA)のひとつで，boxH/ACAドメインをもちほかのsnoRNAであるNOP10, NHP2, GAR1と複合体を形成しribosomal RNA (rRNA)のprocessingやpre rRNAの転写産物の翻訳後修飾(pseudouridylation)に関与していると考えられている<sup>17</sup>。またDyskerinを含むsnoRNA複合体は*TERC*のboxH/ACAドメインと結合しテロメラーゼ複合体のprocessingと安定化の役割を果たしている<sup>17</sup>。

X連鎖型のDKCはこの*DKC1*の変異によって引き起こされると考えられているが，その変異の大多数はpoint mutationでlarge deletionやスプライス変異はまれである。これは*DKC1*のknockoutマウスは胎性致死を起こすことから，Dyskerinは細胞の生存に必

修の蛋白であるためではないかと予想される<sup>18</sup>. *DKC1* の変異は exon 3, 4, 10, 11, 12 に集中しており, 中でも exon 11 の PUA pseudouridin 合成酵素モチーフ上には多くの変異が認められる. 特に *DKC1* 変異の約 30% に認められる A353V は, hot spot と考えられており, *TERC* と snoRNA の accumulation, テロメラーゼ活性, rRNA processing や pseudouridylation に障害を与えて DKC の病態への関与が示されている<sup>19</sup>. また TruB pseudouridin 合成酵素モチーフの存在する領域の変異である S121G や R158W が DKC の重症型と考えられている HHS の表現型を示すことは興味深い点である<sup>15</sup>. しかし DKC と HH 両者に認められる変異も存在し, 変異部位と DKC の重症度, HHS との関連には不明な点が多い<sup>14,15</sup>. さらに *DKC1* の promoter 領域には 3 つの GC-rich cis-elements が存在し Sp1 と Sp3 により *DKC1* の発現が調節されている. その Sp1 binding site の変異である -141C/G が *DKC1* の発現量を低下させ DKC を発症させることが報告されており, DKC は Dyskerin の変異による質的な異常だけでなく, 量的な異常でも発症することが示唆されている<sup>20</sup>.

DKC のモデルとしては *DKC1* の exon 12~15 の欠損または exon 15 のみ欠損する Dyskerin hypomorphic 変異マウスでの解析が行われている<sup>21</sup>. この *DKC1* の発現を著しく低下させたモデルマウスでは最初の第 2 世代目までに DKC の表現型が再現される. 興味深いことに, DKC の表現型が再現される第 2 世代目では, rRNA の processing や m*TERC* の発現とテロメラーゼ活性の低下は認められるが, テロメア長の短縮は認められず, 第 4 世代目になってようやくテロメア長の短縮化が認められる<sup>21</sup>. このことは DKC の病態の形成にリボゾームの機能障害が関与していることを示している.

### 常染色体優性遺伝型の DKC

#### *TERC* と *TERT* 遺伝子変異

常染色体優性遺伝型の DKC の原因遺伝子としてはテロメラーゼ複合体の *TERC* と *TERT* が同定されている. *TERC* は染色体 3q21-28 上にコードされ, 蛋白に翻訳されない 451 bp の RNA としてテロメア伸展における鋳型の役割をしている<sup>122</sup>. *TERC* は自身で 2 次構造を形成し, 5' 側の pseudoknot ドメインと CR4-CR5 ドメインは *TERT* と結合してテロメラーゼ活性に関与している<sup>122</sup>. 一方 3' 側の boxH/ACA ドメインは Dyskerin などの snoRNA 蛋白と結合し, CR7 ド

メインは small Cajalbody RNAs 蛋白 (scaRNAs) と CAB box を介して結合することでテロメラーゼ複合体の processing や stability に関与している<sup>122</sup>. scaRNAs 蛋白は核内の Cajalbody に存在し snoRNA と同様に rRNA に対しての pseudouridylation や methylation などの修飾する機能があると考えられている<sup>23</sup>. 一方テロメラーゼ複合体において逆転写酵素の役割をもつ *TERT* は染色体 5p15 にコードされ *TERC* binding の機能がある N-terminus, 7 つの conserved motifs があり逆転写活性をもつ reverse transcriptase (RT) と telomerase multimerization の機能がある C-terminus の 3 つの region で構成されている<sup>122</sup>.

常染色体優性遺伝型の DKC の特徴は, X 連鎖劣性遺伝型の DKC と比較して症状や検査所見の異常が軽度である症例が多いということである<sup>6-8</sup>. これは後述の不全型 DKC では *DKC1* 変異は認められず, その大多数において *TERC* や *TERT* の変異が認められることから推測される<sup>6-9</sup>. *in vitro* の機能解析では, *TERC* の鋳型となる配列の変異は dominant negative 効果でテロメラーゼ活性を減弱させるが, その他の変異は haploinsufficiency 効果を示し, テロメラーゼ活性の減弱の程度は弱く, このことが常染色体優性遺伝型の DKC の症状や検査所見の異常が軽度である一つの理由として考えられている<sup>24-27</sup>. またモデルマウスでも同様の結果がえられていて, 上述の *DKC1* 低発現マウスが第 2 世代目までに DKC の表現型が再現されるのに対して, *TERC* や *TERT* の knockout マウスでは 1 世代ごとにテロメアの短縮が認められ, 世代が進むにつれて前者では精子形成の欠損, 造血細胞の増殖障害などを, 後者では消化管粘膜上皮のアポトーシスなどが認められるようになるが, DKC の表現型は示さない<sup>6,8,27</sup>.

しかし一方で *TERT* の変異を有する HHS の表現型を示す症例が存在しており, これらの遺伝子変異の部位や両アレルの変異の存在などが DKC の表現型に関与している可能性がある<sup>28</sup>. また *TERC* の変異が認められる DKC の家系においては世代が進むにつれて発症年齢が早まりテロメア長の短縮も顕著になってくる世代促進現象が認められる<sup>29</sup>. このことは上述のマウスモデルでも同様の結果が得られており, DKC の表現型には世代の促進が重要な役割をしていると予想される<sup>21,27</sup>. そして Fanconi 貧血などのほかの遺伝性骨髄不全症の発症年齢中央値が 10 歳以下なのに対して, DKC は 15 歳前後で, 半数近くの症例が成人で診断されていることから, 世代促進だけでなく加齢も

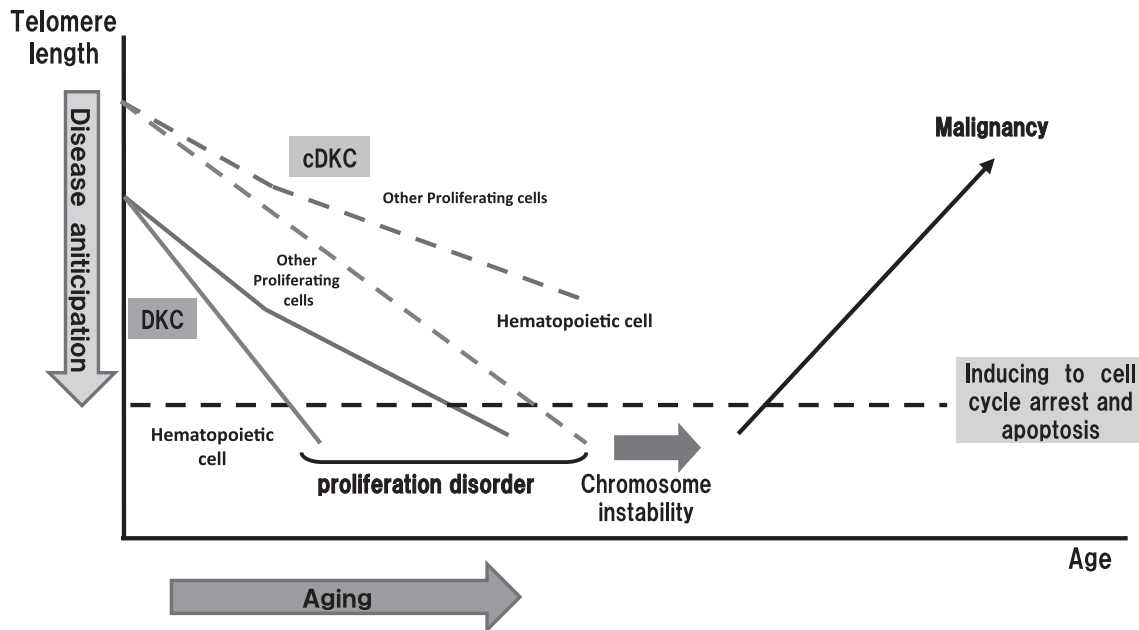


図2 The pathogenesis of dyskeratosis congenita (DKC) and cryptic dyskeratosis congenita (cDKC)

The pathogenesis of DKC involves three important factors: 1) telomere-related gene abnormality leading to intracellular molecular biological mutation, 2) generational anticipation, and 3) aging. The mutations of *TERC* and *TERT* seen in cDKC produce a haploinsufficiency effect, but the extent of the weakening of telomerase activity is small, so that a certain level of generational anticipation and aging is thought to be required before the DKC phenotype develops. These findings lead to the hypothesis that, where the impairment of telomere repair by the telomere-related genetic mutation is slight and generational anticipation and aging are absent, the shortening of telomere length in the hematopoietic organs, where there is abundant cell proliferation and division, progresses faster than in other tissues, resulting in cDKC without the characteristic physical findings of DKC.

DKCの表現型に重要な役割をしていると予想される(図2)<sup>30</sup>.

#### TINF2 遺伝子変異

近年染色体14q11.2上に存在する *TINF2* の変異が常染色体優性遺伝型のDKCで同定された<sup>31,32</sup>. *TINF2* は Shelterin 複合体を構成する TIN2 をコードしている<sup>33</sup>. テロメアDNAの最末端部位は、DNAの3'末端が突出(オーバーハング)して一本鎖になっている。また哺乳類のテロメアはおり曲がってTループと呼ばれる構造をとり、このオーバーハングした一本鎖DNAは、その上流のテロメア二本鎖の中に入り込みDループを構成する<sup>33</sup>. Shelterin 複合体はこの特異的な構造形成や保護などを行っているが、Shelterin 複合体は、二本鎖DNAと結合するTRF1とTRF2、一本鎖DNAに結合するPOT1、これらの蛋白を結合させ複合体を形成する役割をもつTIN2、RAP1、TPP1で構成されている<sup>33</sup>.

*TINF2* の変異はDKCの約10~15%に認められ、DKC1の次に多く認められる遺伝子変異である<sup>7</sup>.

*TINF2* の変異の多くはヘテロの point mutation で、半数以上がTRF1との結合ドメインの中のコドン282 arginine の変異である。またその他の変異の大多数もコドン282近傍の変異であり、この領域が *TINF2* の機能として重要であることを示唆している。*TINF2* の変異の機能に関しては不明な点が多くあるが、*TINF2* の knock out マウスは胎性致死となることから、*TINF2* は細胞の生存に必修の蛋白であることが予想される<sup>34</sup>。また *TINF2* の conservation region の変異は、TRF1との結合ができなくなることで Shelterin 複合体の機能が障害されるのではないかと予想されている<sup>35</sup>。

#### 常染色体劣性型のDKC

常染色体劣性遺伝型のDKCの頻度は少なく、全体の1~2%にしか認められない<sup>7</sup>。これまでに原因遺伝子としては上述の *TERT* や上述の snoRNA である *NOP10*, *NHP2* が同定されている(表1)<sup>7,17</sup>。常染色体劣性遺伝型のDKCに認められた *TERT* の変異は、

RTドメインの中に位置するR811CとR901Wのホモ変異である<sup>28</sup>。これらの変異の機能はhaploinsufficiency効果でテロメラーゼ活性を減弱させるが、ホモ変異であるためテロメラーゼ活性の減弱が強くDKCやHHSの表現型を示す。しかしこれらのTERT変異のDKC発症形式が常染色体劣性遺伝型かは不明瞭で、R811C症例のヘテロの変異を有する両親は軽度ではあるがDKCの表現型とも考えられる症候を有しており、世代促進が進んでいないためにDKCの表現型が出ていないだけかもしれない。

NOP10やNHP2は、DyskerinなどとsnoRNA複合体を形成し、TERCのboxH/ACAドメインと結合しテロメラーゼ複合体のprocessingと安定化の役割を果たしている<sup>14,23</sup>。これまでにNOP10はホモ変異が、NHP2はホモ変異と複合両アレル変異が認められているが、これらの変異によってTERCの発現が減少し、テロメラーゼ活性が減弱することでDKCが発症すると考えられている<sup>36,37</sup>。

近年既知の原因遺伝子に変異を認めないDKC 2症例において、テロメラーゼ複合体のホロ酵素であるTCAB1に両アレルの遺伝子変異が発見された(表1)<sup>10</sup>。TCAB1はTERCとCAB boxを介して結合し核内のCajalbodyに移行させ、DyskerinやほかのscaRNAsをCajalbodyに集積させることでテロメラーゼ複合体のprocessingをすすめる機能があると考えられている。このTCAB1のヘテロ変異を有する家族がDKCの表現型を示していないことや、*in vitro*での機能解析結果から、TCAB1は常染色体劣性型のDKCの原因遺伝子と考えられている<sup>10</sup>。

さらに2013年に既知の原因遺伝子に変異を認めないHHS症例に、DNAヘリカーゼ遺伝子群のひとつであるRTEL1の遺伝子変異が同定された(表1)<sup>11-13</sup>。これらの報告ではRTEL1変異は常染色体劣性遺伝形式のHHSの原因遺伝子と考えられている。DNAヘリカーゼ遺伝子群はDNAの複製、修復、組換え、転写、翻訳、スプライシングなどの様々な過程でDNAの二重らせんをほぐす役割を有するが、この役割以外にテロメア短縮補正の役割がある。DNAヘリカーゼ遺伝子群の異常で発症する疾患として後述の早老症があるが、HHSにおいてRTEL1の遺伝子変異が同定されたことによって早老症とDKCやHHSはテロメア制御異常といった同一のメカニズムで発症する疾患群としてオーバーラップしている可能性がある。

## 不全型のDKC

成人になって特徴的身体所見を伴わず緩徐に発症する不全型のDKCの存在が明らかになった<sup>38</sup>。不全型のDKCは、臨床的には再生不良性貧血や骨髄異形成症候群(MDS)などと診断されていることが多く<sup>39,40</sup>、本邦においても再生不良性貧血や骨髄異形成症候群の不応性貧血などの骨髄不全症の2~5%に不全型のDKCが認められる<sup>41-43</sup>。不全型のDKCの原因遺伝子としては、TERC、TERT、TINF2の報告があるが、上述のようにTERC、TERTの変異はhaploinsufficiency効果を示し、テロメラーゼ活性の減弱の程度は弱いいため、DKCの表現型となるには、世代促進や加齢が必要となることがある。こうした変異の場合は、世代の早い症例ではDKCの表現型が軽度で、不全型DKCとして診断されるのではないかと予想する(図2)。

これまで再生不良性貧血の約1/3の症例はテロメア長が短縮し、再生不良性貧血の重症度、免疫抑制療法への不応性との関連が示唆されていたが<sup>44-47</sup>、これらは不全型DKCの存在が明らかになる以前の検討で、再生不良性貧血とテロメア長の短縮化が再生不良性貧血の病態にどのように関与しているかは明らかではない。しかし不全型のDKCは、効果の得られない免疫抑制療法が行われたり、血縁間同種造血幹細胞移植の際に健常人と区別が困難な軽症の不全型DKC同胞がドナーと選ばれたりすることがあるため、臨床的に診断を明確にすることは大変重要である<sup>38-43</sup>。こうした不全型のDKCをスクリーニングするのに、骨髄不全症の診断時にテロメア長の測定をすることは有用であると考えられる。

## 早老症とテロメア

早老症はウェルナー症候群(WS, Werner Syndrome)やハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS, Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome)に代表される加齢促進状態をもたらす遺伝性疾患である<sup>47</sup>。臨床症状としては、若年時より皮膚の萎縮や骨粗しょう症などの通常に加齢現象が出現し、心血管障害や悪性腫瘍の発生が高率に認められる。

近年早老症の一つと考えられているロスモンド・トムソン症候群(RTS, Rothmund Thomson Syndrome)やpoikiloderma with neutropenia(PN)の原因遺伝子の一つであるC16orf57の変異が臨床的にDKCと診

断された症例で発見された<sup>48</sup>。RTSやPNは、DKCと共通する特徴的所見を多く認めることから、これらの疾患がオーバーラップするような症例の存在が示唆されている。しかし *C16orf57* の変異を認めたDKC症例は、末梢血テロメア長の短縮が認められていない。このことは従来のテロメア長短縮化によって発症するDKCとは異なる発症機序のDKCの存在を示唆している。

またWSの原因遺伝子であるWS遺伝子や、HGPSの原因遺伝子であるLMNA遺伝子にはテロメア長を制御する機能がある。WSやHGPSでは皮膚や筋肉のテロメア長の短縮化を認めるが、血球系ではWS遺伝子やLMNA遺伝子の発現がないため、テロメア長の短縮化は認められない<sup>49,50</sup>。このことは血液系、皮膚、毛根、筋肉などそれぞれ分化した細胞には特有のテロメア制御機構が存在することを示唆している。もしかしたら上述の不全型DKCは、血球系のテロメア制御にのみ関与する未知の機序の存在を示唆しているのかもしれない。

### DKCの治療

現在のところDKCの根本的治療は開発されていない。DKCの主な死因は造血障害に伴う様々な合併症と晩期の悪性腫瘍によるものが大多数である<sup>7,15</sup>。これまで前者に対しては造血幹細胞移植 (stem cell transplantation: SCT) が試みられてきたが、通常の骨髄破壊の前処置によるSCTは、移植後の肺線維症などの肺合併症、消化管狭窄、肝中心静脈閉塞症などの治療関連毒性が強く、長期生存例はまれであった<sup>51</sup>。DKCにおいてSCTの治療関連毒性が強い理由は、皮膚、消化管、肺胞上皮などの幹細胞のテロメア伸長補正の障害による増殖障害があるためと予想されている<sup>51</sup>。その後fludarabineをベースとした骨髄非破壊的前処置によるSCTでは、上述の治療関連毒性が軽減され長期の生存例も認められるようになった<sup>51-53</sup>。しかし上述のようにDKCはHHSから不全型のDKCまでその表現型は様々で、どのような症例に対してどの時期にどのようにしてSCTを行うかといった臨床的な適応は明らかになっていない。またほかの後天的な骨髄不全症に対するSCTに比べてDKCに対してのSCTは、晩期の悪性腫瘍の合併がより高率となる可能性もあり今後の症例の蓄積が必要である。

DKCの骨髄不全症に対しての保存的治療として以前よりanabolic steroidやG-CSFなどの有効性が報告されてきた<sup>7,54,55</sup>。特にanabolic steroidである

oxymetholone (0.5~5 mg/kg/day) の治療によって約2/3の症例で血液学的な何らかの有効性が認められたとされている。これまでanabolic steroidによるDKCの血液学的な改善の機序は不明であったが、近年 *TERT* の promoter 領域にエストロゲン結合領域が認められ、アンドロゲンやエストロゲンなどの性ホルモンがテロメラーゼ活性を亢進させることが示された<sup>56</sup>。このことから成人以降で診断された不全型のDKCに対してもanabolic steroidなどによる治療は有効であると思われる。

### おわりに

DKCは、X連鎖劣性遺伝型の古典的なDKCが発見され、その原因がテロメアの機能不全であることが明らかになり、その後テロメアの機能不全という観点より不全型のDKCの存在が明らかになってきた。しかし依然として確立した治療法はなくさらなる病態の解析による新たな治療法の確立が期待される。最近になり再プログラム化されたDKC由来のinduced pluripotent stem (iPS) 細胞において、OCT4やNANOGといった分化増殖万能性の維持に必修の転写因子が、*TERC*や*DKC1*の発現を亢進させ、DKC由来のテロメラーゼ複合体の機能障害を克服し、テロメアの再伸長が認められた<sup>57</sup>。このことは、DKC由来のiPS細胞は、テロメア関連遺伝子変異によるテロメア伸長の機能障害があっても、テロメア伸長が回復することを示しており、将来の治療法の開発に発展するものと期待する。

### 文献

1. O'Sullivan RJ, Karlseder J: Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 171-181.
2. Harley CB, Futcher AB, Greider CW: Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458-460.
3. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC: The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol* 1992; 27: 375-382.
4. Watson JD: Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol* 1972; 239: 197-201.
5. Olovnikov AM: A theory of marginotomy: The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 1973; 41: 181-190.
6. Calado RT, Young NS: Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 2008; 111: 4446-4455.
7. Walne AJ, Dokal I: Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 2009; 145:

- 164-172.
8. Carroll KA, Ly H: Telomere dysfunction in human diseases: the long and short of it! *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 528-543.
  9. Calado RT, Young NS: Telomere diseases. *N Engl J Med* 2009; 361: 2353-2365.
  10. Zhong F, Savage SA, Shkreli M, et al.: Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes Dev* 2011; 25: 11-16.
  11. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I: Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 448-453.
  12. Le Guen T, Jullien L, Touzot F, et al.: Human RTEL1 deficiency causes Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with short telomeres and genome instability. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 3239-3249.
  13. Ballew BJ, Yeager M, Jacobs K, et al.: Germline mutations of regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1, in Dyskeratosis congenita. *Hum Genet* 2013; 132: 473-480.
  14. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al.: Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006; 107: 2680-2685.
  15. Dokal I: Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000; 110: 768-779.
  16. Marrone A, Dokal I: Dyskeratosis congenita: molecular insights into telomerase function, ageing and cancer. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6: 1-23.
  17. Filipowicz W, Pogacic V: Biogenesis of small nucleolar ribonucleoproteins. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 319-327.
  18. He J, Navarrete S, Jasinski M, et al.: Targeted disruption of Dkc1, the gene mutated in X-linked dyskeratosis congenita, causes embryonic lethality in mice. *Oncogene* 2002; 21: 7740-7744.
  19. Mochizuki Y, He J, Kulkarni S, et al.: Mouse dyskerin mutations affect accumulation of telomerase RNA and small nucleolar RNA, telomerase activity, and ribosomal RNA processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10756-10761.
  20. Salowsky R, Heiss NS, Benner A, et al.: Basal transcription activity of the dyskeratosis congenita gene is mediated by Sp1 and Sp3 and a patient mutation in a Sp1 binding site is associated with decreased promoter activity. *Gene* 2002; 293: 9-19.
  21. Ruggiero D, Grisendi S, Piazza F, et al.: Dyskeratosis congenita and cancer in mice deficient in ribosomal RNA modification. *Science* 2003; 299: 259-262.
  22. Cong YS, Wright WE, Shay JW: Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66: 407-425.
  23. Chen JL, Greider CW: Telomerase RNA structure and function: implications for dyskeratosis congenita. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 183-192.
  24. Xin ZT, Beauchamp AD, Calado RT, et al.: Functional characterization of natural telomerase mutations found in patients with hematologic disorders. *Blood* 2007; 109: 524-532.
  25. Marrone A, Stevens D, Vulliamy T, et al.: Heterozygous telomerase RNA mutations found in dyskeratosis congenita and aplastic anemia reduce telomerase activity via haploinsufficiency. *Blood* 2004; 104: 3936-3942.
  26. Ly H, Calado RT, Allard P, et al.: Functional characterization of telomerase RNA variants found in patients with hematologic disorders. *Blood* 2005; 105: 2332-2339.
  27. Cheong C, Hong KU, Lee HW: Mouse models for telomere and telomerase biology. *Exp Mol Med* 2003; 35: 141-153.
  28. Marrone A, Walne A, Tamary H, et al.: Telomerase reverse-transcriptase homozygous mutations in autosomal recessive dyskeratosis congenita and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Blood* 2007; 110: 4198-4205.
  29. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al.: Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 2004; 36: 447-449.
  30. Alter BP: Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 29-39.
  31. Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, Orr N, Lansdorp PM, Alter BP: TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 501-509.
  32. Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I: TINF2 mutations result in very short telomeres: analysis of a large cohort of patients with dyskeratosis congenita and related bone marrow failure syndromes. *Blood* 2008; 112: 3594-3600.
  33. de Lange T: Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19: 2100-2110.
  34. Chiang YJ, Kim S-H, Tessarollo L, Campisi J, Hodes RJ: Telomere-Associated Protein TIN2 Is Essential for Early Embryonic Development through a Telomerase-Independent Pathway. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 6631-6634.
  35. Kim SH, Davalos AR, Heo SJ, et al.: Telomere dysfunction and cell survival: roles for distinct TIN2-containing complexes. *J Cell Biol* 2008; 181: 447-460.
  36. Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, et al.: Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1619-1629.
  37. Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, et al.: Mutations in the telomerase component NHP2 cause the premature ageing syndrome dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 8073-8078.
  38. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al.: Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet* 2003; 362: 1628-1630.
  39. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al.: Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003; 102: 916-918.
  40. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al.: Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 1413-1424.
  41. Liang J, Yagasaki H, Kamachi Y, et al.: Mutations in telomerase catalytic protein in Japanese children



- with aplastic anemia. *Haematologica* 2006; 91: 656-658.
42. Takeuchi J, Ly H, Yamaguchi H, et al.: Identification and functional characterization of novel telomerase variant alleles in Japanese patients with bone-marrow failure syndromes. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 185-191.
  43. Yamaguchi H, Inokuchi K, Takeuchi J, et al.: Identification of TINF2 gene mutations in adult Japanese patients with acquired bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2010; 150: 725-727.
  44. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, et al.: Progressive telomere shortening in aplastic anemia. *Blood* 1998; 91: 3582-3592.
  45. Brummendorf TH, Maciejewski JP, Mak J, et al.: Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood* 2001; 97: 895-900.
  46. Lee JJ, Kook H, Chung IJ, et al.: Telomere length changes in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2001; 112: 1025-1030.
  47. Martin GM: tic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 2005; 120: 523-532.
  48. Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, et al.: Mutations in C16orf57 and normal-length telomeres unify a subset of patients with dyskeratosis congenita, poikiloderma with neutropenia and Rothmund-Thomson syndrome. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4453-4461.
  49. Decker ML, Chavez E, Vulto I, et al.: Telomere length in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 377-383.
  50. Ishikawa N, Nakamura K, Izumiyama-Shimomura N, et al.: Accelerated in vivo epidermal telomere loss in Werner syndrome. *Aging* 2011; 3: 417-429.
  51. Ostronoff F, Ostronoff M, Calixto R, et al.: Fludarabine, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin for a patient with dyskeratosis congenita and severe bone marrow failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 366-368.
  52. de la Fuente J, Dokal I: Dyskeratosis congenita: advances in the understanding of the telomerase defect and the role of stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 584-594.
  53. Coman D, Herbert A, McGill J, Lockwood L, Hallahan A: Unrelated cord blood transplantation in a girl with Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 293-294.
  54. Bayne S, Liu J-P: Hormones and growth factors regulate telomerase activity in ageing and cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 240: 11-22.
  55. Erduran E, Hacisalihoglu S, Ozoran Y: Treatment of dyskeratosis congenita with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 333-335.
  56. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al.: Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood* 2009; 114: 2236-2243.
  57. Agarwal S, Loh YH, McLoughlin EM, et al.: Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients. *Nature* 2010; 464: 292-296.

(受付 : 2015 年 4 月 20 日)

(受理 : 2015 年 5 月 2 日)