

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1132 号	氏 名	酒 井 均
論文審査担当者	主 査 中 沢 洋 三 副 査 伊 藤 研 一・ 宇 佐 美 真 一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>骨髄異形成症候群 (MDS) は主に後天的な体細胞遺伝子変異や染色体異常の蓄積を原因とする疾患で、臨床的には血球減少と将来的な急性骨髄性白血病への進行を特徴とする。MDS は不均一な疾患群であるが、その背景には多数の遺伝子異常とその組み合わせの多様性が知られている。<i>ARID2</i> 遺伝子は 12 番染色体 q12 に存在し、その蛋白はクロマチンリモデリング複合体の一種である SWI/SNF 複合体の一部を形成しており、これまで <i>ARID2</i> の変異又は欠失は様々な固形腫瘍で報告されている。今回、MDS に加えて、MDS とその他の骨髄系腫瘍 (骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍、骨髄増殖性腫瘍、二次性急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病) を含む対象患者について、<i>ARID2</i> 遺伝子異常の有無と頻度、MDS 形成に及ぼす役割について検討した。</p> <p>対象は骨髄系腫瘍患者 1473 例で骨髄液又は末梢血のサンプルを用いた。393 例については全エクソンシーケンスを行い、体細胞変異の同定を行った。残りの 1080 例に対して SNP-A を用いて染色体の構造異常を検出した。また、<i>ARID2</i> 領域のランゲルシーケンス、ターゲットリシーケンスを行った。<i>ARID2</i> の発現解析のため定量 RT-PCR を行った。</p> <p>その結果、酒井均は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 全エクソンシーケンスで認めた <i>ARID2</i> 変異 6 例のうち 5 例はナンセンス変異又はフレームシフト変異であり、6 例全てヘテロ接合であった。2. SNP-A で 8 例に <i>ARID2</i> の遺伝子座の欠失が検出されたが、この領域の増幅は一例も検出されなかった。3. 全例を合わせると <i>ARID2</i> 異常は 1%未満であった (1473 例中 14 例)。4. 腫瘍細胞中の <i>ARID2</i> のアレル頻度は高く (27-48%、median=43%)、ほとんどの場合、<i>ARID2</i> 異常のクローンサイズは併存する遺伝子異常のクローンサイズより大きく、<i>ARID2</i> 異常は先祖型変異を示していた。5. 定量 RT-PCR による <i>ARID2</i> の発現解析では <i>ARID2</i> 欠失を持つと <i>ARID2</i> 発現量が低いことが示された。6. <i>ARID2</i> 変異又は欠失を持つ 8 症例について、巨核球の異形成が 8 例すべてに認められ、うち 7 例は核の低分業化を示していた。一方で <i>ARID2</i> 異常を持たない MDS311 例では巨核球の異形成は 51.5%に認めた。巨核球の異形成の発生頻度は、<i>ARID2</i> 異常を持つ場合と持たない場合で有意差を認めた ($P=0.0078$)。 <p>これらの結果より、新たに、<i>ARID2</i> の機能低下が MDS 発症の原因の一つとなり得ることを指摘した。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			