

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	川 上 史 裕
論文審査担当者	主 査 中 沢 洋 三 副 査 梅 村 武 司 ・ 小 泉 知 展
論文題目	T cell clonal expansion and <i>STAT3</i> mutations: A characteristic feature of acquired chronic T-cell mediated pure red cell aplasia (T細胞が介在する後天性慢性赤芽球癆の特徴：T細胞のクローン性増殖と <i>STAT3</i> 変異の検討)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】後天性赤芽球癆 (PRCA) は貧血、網状赤血球数減少および骨髄での赤芽球の著減を特徴とする疾患群である。経過から急性、慢性に区分され、後天性慢性赤芽球癆は、原因の明らかでない特発性と、T細胞大顆粒リンパ球性白血病 (T-LGLL) や胸腺腫などに伴う続発性がある。PRCA の細胞性免疫異常として細胞障害性 T 細胞の関与が知られている。我々の先行研究では PRCA 症例の 4 割で CD8 陽性 T 細胞に細胞内シグナル伝達系分子の一つである signal transducer and activator of transcription (<i>STAT</i>) 3 の体細胞変異を認めた。本研究で PRCA における T 細胞免疫異常の詳細のさらなる理解を目的として、対象症例を増やし、<i>STAT3</i> 遺伝子変異、T 細胞受容体 (TCR) レパトア、TCR 遺伝子のクロナリティを同時に解析し、後天性 PRCA における細胞障害性 T 細胞の細胞遺伝学的特徴と表現型との関係を探索した。</p> <p>【対象及び方法】後天性 PRCA 90 例 (特発性 26 例、T-LGLL 関連 36 例、胸腺腫関連 15 例を含む) を対象とした。末梢血から単核球を分離した。CD8 陽性 T 細胞をフローサイトメトリー法 (FCM) で TCRV β ファミリーのレパトアを解析し、BIOMED-2 を用いた PCR 法およびフラグメント解析で TCR β/TCR γ 遺伝子のクロナリティを評価した。<i>STAT3</i> 遺伝子変異はアレル特異的 PCR ならびにアンプリコンシーケンスで解析を行った。臨床背景や治療効果、T 細胞異常、PRCA の病型との関係も検討した。</p> <p>【結果】病型間で臨床的な差は認めなかった。FCM で解析可能であった 36 例中 17 例 (47%) で TCRV β レパトアの偏りを認め、V β 1 への偏りが最も多かった (41%)。TCR β/TCR γ 遺伝子クロナリティ陽性は 62 人 (69%) で認め、いずれの病型でも陽性例を認めた。<i>STAT3</i> 遺伝子変異は 41 例 (46%) で陽性で、変異量の中央値は 4.4% だった。TCR 遺伝子クロナリティの陽性率と <i>STAT3</i> 遺伝子変異は有意に相関していた ($P=0.0398$)。<i>STAT3</i> 遺伝子変異陰性症例の 60% でも TCR 遺伝子クロナリティが陽性だった。TCR V β レパトアの偏りは TCR 遺伝子クロナリティ陽性例 ($P=0.0198$) と <i>STAT3</i> 遺伝子変異陽性例 ($P=0.018$) でそれぞれ有意に認められた。胸腺腫関連 PRCA 症例で、PRCA 発症前に認めなかった TCR V β 1 の偏りを有する T 細胞集団が、9 ヶ月後の発症時に出現し、同集団中から <i>STAT3</i> 遺伝子変異が検出された。治療経過が判明している 51 例の治療効果は、シクロスポリン A (CsA) ならびにシクロホスファミド (CY) の奏効率はそれぞれ 73.9%、62.0% であり、病型間で差はなかった。CY の奏効率は <i>STAT3</i> 遺伝子変異陽性例で有意に高いが ($P=0.018$)、CsA では有意差はなかった。TCR 遺伝子クロナリティの有無でも奏効率に差はなかった。推定 10 年全生存率は 82.4% であり、<i>STAT3</i> 遺伝子変異の有無、TCR 遺伝子クロナリティの有無、PRCA の病型で差は認められなかった。</p> <p>【結論】PRCA において、TCR 遺伝子クロナリティと <i>STAT3</i> 遺伝子変異は高率かつ相関性をもって陽性であることが多数症例の解析によって明らかになり、病型に関わらず PRCA の発症に関与していることが示唆された。また、<i>STAT3</i> 遺伝子変異を要する PRCA では CY がより奏功する可能性が示唆された。</p>