論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報　告　番　号	甲　第　1178　号	氏　　名	川　上　徹
論 文 審 査 担 当 者	主　　査　　中　沢　洋　三 副　　査　　駒　津　光　久　・　古　庄　知　己		

（論文審査の結果の要旨）

NK 細胞慢性リンパ増殖異常症（CLPD-NK）は NK 細胞の形質をもった大顆粒リンパ球の持続的な増加を特徴とする稀な疾患である。一部に *STAT3* の活性型変異が認められることが報告されているが、詳細な変異プロファイルや臨床像との関連は不明である。また、T 細胞顆粒リンパ球白血病では、*STAT3* 以外に *STAT5B* や *TNFAIP3* の変異が認められるとされるが、CLPD-NK での変異頻度は不明である。今回、CLPD-NK 患者を対象として *STAT3*、*STAT5B*、*TNFAIP3* について遺伝子解析を行った。

CLPD-NK 17 例を対象とした。末梢血あるいは骨髄液の単核球から DNA を抽出し、アリル特異的 PCR（AsPCR）で *STAT3* と *STAT5B* のホットスポット変異の解析を行った。また、アンプリコンシーケンス法で *STAT3*、*STAT5B*、*TNFAIP3* の解析を行った。一部の例ではセルソータで T 細胞と NK 細胞を分取し、それぞれ解析に用いた。臨床データを収集し、変異の有無により比較を行った。

その結果、川上は次の結論を得た。

1. AsPCR では、3 例で *STAT3* の D661Y 変異が陽性、うち 1 例では *STAT3* Y640F も陽性だった。*STAT5B* のホットスポット変異は認めなかった。
2. アンプリコンシーケンス法では、5 例で *STAT3* 変異を認め、1 例で *TNFAIP3* 変異を認めた。*STAT5B* 変異は認めなかった。
3. *STAT3* 変異陽性例のうち、セルソーティングが可能だった 3 例では、変異は NK 細胞の分画でのみ認められた。
4. *STAT3* 変異陽性例と陰性例の間で臨床像を比較すると、変異陽性例は有意にヘモグロビン値が低く（中央値 6.6 g/dL 対 13.9 g/dL; P= 0.0044）、好中球数が低い傾向にあった（中央値 1,220 / L 対 3,100 / L; P= 0.070）。
5. 血球減少を有する群（5 例）、神経症状を有する群（4 例）、合併症を有しない群（8 例）に分類すると、血球減少を有する群でのみ *STAT3* 変異は認められた。

これらの結果より、CLPD-NK を *STAT3* 変異と臨床像によって 3 群に分類可能であることが示された。*STAT3* 解析は CLPD-NK の診療において有用な情報となりうることが示唆された。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。