

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1958 号

Subtypes of *JAK2* and *CALR* mutations mediate the clinical differences in Japanese myeloproliferative patients

(本邦の骨髄増殖性腫瘍患者における *JAK2* および *CALR* 遺伝子のサブタイプ変異による臨床的差異の検証)

三澤 恭平 (みさわ きょうへい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の代表的な病型としては真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET)、原発性骨髄線維症 (PMF) などが挙げられ、MPN では *JAK2*、*MPL*、*CALR* などの遺伝子内にドライバー変異が高率に検出されることが明らかとなっている。*JAK2* 遺伝子変異の大部分は 14 番目のエクソン内の *JAK2*V617F 変異であるが、PV においてのみ 12 番目のエクソン内にも複数の変異が確認されている。*CALR* 遺伝子変異は 9 番目のエクソン内における塩基の欠失もしくは挿入により引き起こされるフレームシフト変異であり、type 1-like 変異、type 2-like 変異およびその他の変異に亜分類することが可能である。*MPL* 遺伝子変異は 10 番目のエクソン内における変異であり *MPL*W515K もしくは *MPL*W515L 変異がその大部分を占める。変異を認める遺伝子の種類や、あるいは同一遺伝子内の変異部位が MPN の病型や臨床像に大きな影響を与えることが知られているが、本邦の MPN における遺伝子解析や臨床的特徴との相関を解析したデータは不足している。そこで我々は 2010 年 4 月から 2016 年 12 月の間に、全国の研究参加施設から MPN が疑われる症例の末梢血と臨床情報を収集し、WHO 分類 2016 を用いて確定診断を行った。末梢血より調製したゲノム DNA を使用し、*JAK2* 遺伝子変異解析は ABC-PCR 法および AS-PCR 法を用い、*CALR* 遺伝子変異解析は fragment 解析法を用い、*MPL* 遺伝子変異解析は DARMS-PCR 法を用いて同定した。*JAK2*exon12 変異および *CALR* rare mutation については Sanger sequence 法、あるいは次世代シーケンサーを用いて追加解析した。統計解析は EZR で行い、連続変数については Mann-Whitney U 検定を、名義変数については Fisher の正確検定を用いた。解析の結果、PV 患者においては *JAK2*exon12 変異陽性患者は *JAK2*V617F 変異陽性患者と比較してより若年で赤血球の増加のみが目立つことが示された。ET 患者の解析では、*JAK2* 変異陽性患者は、有意に白血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値が高く、血栓症の合併率が高いことが判明した。MPN 全体において *CALR* のサブタイプ変異に着目すると、*CALR* type1-like 変異は overt PMF に多く、*CALR* type2-like 変異は ET 患者において血小板数がより高値である傾向が明らかとなった。本研究によって遺伝子変異・遺伝子サブタイプ変異による臨床像への影響は欧米の報告と同じ傾向があることが確認された。今後はマウスモデルを用いて遺伝子変異と臨床像の相関の再現性を確認するとともに、分子生物学的メカニズムの解明を進める予定である。また、遺伝子変異を考慮した治療アルゴリズムの構築を今後検討する予定である。