

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2084 号

Impact of splicing factor mutations on clinical features in patients with myelodysplastic syndromes

(スプライシング関連遺伝子異常が運命づける MDS 表現型の解析)

新谷 直樹 (しんがい なおき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

スプライシング因子は RNA のスプライシングに関与することで遺伝子の発現を調節している。近年次世代シーケンサーを用いた解析が多くの疾患で行われており、骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の 60-70% に認められることが分かってきた。しかしながら、スプライシング遺伝子異常が臨床病型にどのような影響を与えているかはよくわかっておらず、我々は詳細な患者背景、臨床経過について検討した。協力医療機関を 2011 年 1 月から 2017 年 12 月までに受診した 106 名の MDS 患者が対象となった。MDS の詳細な病型に関しては、環状鉄芽球を伴う MDS は 2008 年の WHO 基準 (Refractory anemia with ring sideroblasts) では 2.88% であったが、遺伝子変異解析を用いる 2017 年の WHO 基準 (MDS with ring sideroblasts) では 14.15% と増加し ($P=0.005$)、海外と同等の頻度であった。スプライシング因子遺伝子異常は全体で 32 人に認められ、その内訳は *SF3B1* が 13 人、*U2AF1* が 8 人、*SRSF2* が 11 人であり、これらは相互に排他的であった。*SF3B1* 変異は MDS-RS 患者 15 人中 11 人 (73.3%) と高頻度に認められた。スプライシング遺伝子変異を持つ患者において、mean corpuscular volume (MCV)、血小板数、骨髄 M:E 比、巨核球数に統計学的に有意な差が認められた。*SRSF2* 変異を持つ患者は累積赤血球輸血依存率が高く、*SF3B1* 変異があると累積血小板輸血依存率が有意に低かった。*SF3B1* 変異は単変量解析において全生存の有意な予後良好因子であったが、多変量解析では有意差は消失した。スプライシング遺伝子異常はそれぞれの変異によって患者背景や臨床経過に差を認められ、その臨床病型に影響を与えていた。