

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2205 号

Distinctive clinical and molecular features in absolute triple-negative essential thrombocythemia

真正トリプルネガティブ本態性血小板血症における臨床的・分子生物学的特異性

稲野 資明 (いな の ただあき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

骨髄増殖性腫瘍(MPN)は、サイトカイン受容体の恒常的活性化に伴う腫瘍性の血球増多や骨髄線維化を呈する造血器腫瘍である。その一病型である本態性血小板血症(ET)は血小板増多を特徴としており、血栓症や二次性線維症・急性白血病への病型移行が予後を規定する。疾患を引き起こすドライバー遺伝子変異として *JAK2*、*MPL*、*CALR* 変異が相互排他的に見出されるが、いずれの変異もない triple-negative ET (TN-ET) 症例が約 15%存在する。TN-ET に対する網羅的遺伝子変異解析が行われたが、病態は未解明である。そこで私は、血液内科研究室の MPN データベースに登録された ET 178 例から、23 例(13%)の TN-ET 症例を同定した。次世代シーケンス解析により *JAK2* や *MPL* 遺伝子の非典型的変異が 4 症例で見出され、変異の見出されなかった 19 例を真正 TN-ET (absolute TN-ET: aTN-ET) と定義した。臨床情報の統計解析により、aTN-ET 症例には若年(年齢中央値 35 歳)の女性(84.2%)が多く、血栓症および二次性線維症移行を呈した症例が皆無であることが明らかとなった。このことから aTN-ET は、ドライバー変異陽性の ET と生物学的に異なる患者集団である可能性が強く示唆された。まず、末梢血およびコントロールの CD3 陽性細胞を用いて全エクソン解析を施行したが、aTN-ET と相関のある体細胞変異は見出されなかった。そこで、aTN-ET 患者末梢血細胞の X 染色体不活性化パターンを解析した結果、1 例を除く 12 例でクローン性細胞増殖が見出されなかった。このことから、サイトカインの異常産生による反応性血小板増多が生じている可能性を疑い、血小板産生に関与するトロンボポエチンおよびインターロイキン 6 の患者血清中濃度を測定した。しかし、aTN-ET およびドライバー変異陽性の ET の間に有意差は見出されなかった。そこで、患者骨髄中の造血幹細胞における巨核球形成能を評価したところ、aTN-ET はドライバー変異陽性の ET と同様に、自律性の巨核球形成能力を有していた。これらから、aTN-ET では、生殖細胞系列に規定された遺伝情報に基づき、造血幹細胞から自律性に巨核球が増殖した結果、クローン性細胞増殖を伴わない血小板増多を呈していることが、初めて明らかになった。