

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 高岡賢輔

本研究は家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の本邦における疫学の解明および原因遺伝子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 4名の骨髄異形成症候群患者を有する家系の2名の患者および同一家系内の2名の健常者の検体を用い全エクソンシーケンス解析を施行し12の原因候補遺伝子を同定した。
2. 家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の全国調査を施行し、同疾患 16 家系 24名の臨床情報を蓄積するとともに7名の患者検体を得た。本邦における家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病患者の男女比は2.4対1、診断時年齢の平均値49.6才、診断時年齢では41-60歳が最多(44%)であり、WHO分類ではRAEB-2が最多(25%)であることが示された。また診断時染色体は正常核型が50%を占め、診断時のIPSS-Rではintermediate群が最多であることが示された。7名の家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の患者検体においては12の原因候補遺伝子と同一の遺伝子変異を認めなかった。
3. 原因候補遺伝子中の、*geneX*に注目し40例の孤発性骨髄異形成症候群検体中1例に新規の*geneX*変異を同定した。
4. shRNAの系を用いて*geneX*をノックダウンしたマウス骨髄細胞のコロニー継代数が延長することが示された。半固形培地1継代後の*geneX*をノックダウンした骨髄細胞においてはコントロールに比しc-kit陽性細胞の割合が有意に増加することが示された。
5. 家族性骨髄異形成症候群で得られた変異を有するXと野生型XではATPアーゼ活性に有意な差を認めなかった。

以上、本論文は家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の全国調査より同疾患の本邦における疫学を初めて明らかにした。また全エクソンシーケンス解析を用い同疾患の12の原因候補遺伝子を明らかにした。候補遺伝子中の*geneX*に注目し1例の孤発性骨髄異形

成症候群検体において新規の *geneX* 変異を同定した。本研究はこれまで未知に等しかった家族性骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。