

論文の内容の要旨

論文題目 後天性再生不良性貧血におけるクローン構造

氏名 吉里 哲一

背景

後天性再生不良性貧血は汎血球減少を来す特発性骨髄不全症候群の一型であり、その病態には免疫学的な機序による造血幹細胞の破壊が想定されている。実際に再生不良性貧血患者は免疫抑制療法が奏功するが、患者の約 15%は、再生不良性貧血の診断後、通常数ヵ月～数年の経過で骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病といった造血器腫瘍を発症する。また再生不良性貧血患者そのものにも発作性夜間血色素尿症型クローン血球・6番染色体短腕の片親性ダイソミーなどの染色体異常・女性患者における X 染色体不活化パターンの偏向などのクローン性造血を認めることが知られている。しかし、再生不良性貧血患者のクローン性造血の病態への関与については不明な点が多い。

方法

日米 3 施設に登録された再生不良性貧血患者 439 症例から採取された血液検体 668 例を用いて、次世代シーケンサによる塩基配列決定とアレイ解析に基づく核型分析を行った。439 症例全例に対し、106 の骨髄系腫瘍の主要標的遺伝子に対する標的シーケンスを実施した。52 症例に対してはより網羅的にクローン構造を評価するために、全エクソンシーケンスも実施した。82 例では継時的に採取された検体についても併せて解析を行った。

結 果

標的シーケンスでは、骨髄系腫瘍の主要標的遺伝子の体細胞変異が約 1/3 の患者で認められた。これらの変異は特定の遺伝子群に生じており、*BCOR* または *BCORL1* (9.3%)、*PIGA* (7.5%)、*DNMT3A* (8.4%)、*ASXL1* 遺伝子 (6.2%) に高頻度に同定された。変異陽性症例のうち 77% がこれら 5 遺伝子のいずれかに変異を持っていた。また、変異クローンの平均アレル頻度は、9.3% と骨髄異形成症候群に比べ小さかった。変異の保有率は年齢とともに上昇した。Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) アレイ核型分析では、6 番染色体短腕の片親性ダイソミー (6pUPD) を最も高頻度に認め、各コホートとも約 13% の症例に同定された標的シーケンスと SNP アレイ核型分析両者を合わせて 47% もの症例でクローン性造血を認めたクローン性造血は 47% の患者で検出された。

全エクソンシーケンスでは一検体あたり、平均 1.21 個の非同義変異を認めた。同義変異も含

めると平均 1.83 個の変異を認めた。全エクソンシーケンスで認めた一塩基置換変異は加齢に伴う変異パターンである CpG ジヌクレオチド部位（シトシン-ホスホジエステル結合-グアニン）のシトシンからチミンへのトランジションに大きく偏向していた。

継時的に採取された検体を用いて、同定された変異の継時的挙動を評価したところ、*DNMT3A* と *ASXL1* の変異クローンのサイズは経時的に増大する傾向が、一方、*BCOR*、*BCORL1*、*PIGA* 変異クローンのサイズは縮小または安定する傾向が認められた。また *PIGA*、*BCOR*、*BCORL1* の変異を有する症例は、免疫抑制療法に対して良好な反応を示し、また優れた全生存率と無増悪生存率を示したが、*DNMT3A* と *ASXL1* を含む一群の遺伝子を有する症例では、臨床転帰が不良な傾向を認めた。しかし、これらのクローンの動態は非常に多様であり、個々の患者については、必ずしも治療反応性や長期的な生存率を予測するものではなかった。

結 論

再生不良性貧血患者において、クローン性造血が高頻度に認められることが明らかになった。一部の変異は臨床転帰と関連していた。変異が特定の遺伝子に大きく偏っていることは、骨髓不全環境下におけるダーウィン淘汰を示唆するものであった。各患者における体細胞クローンの経時的な挙動は、多様性に富み予測不能であった。