

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 吉里 哲一

本研究は、後天性再生不良性貧血におけるクローン性造血を明らかにするため、439 症例の後天性再生不良性貧血患者由来 DNA に対して、次世代シーケンサを用いた標的シーケンスを実施し、後天性再生不良性貧血におけるクローン構造を解明し、またその継時的挙動・臨床的意義を評価したものであり、以下の結果を得ている。

1. 標的シーケンスにより、再生不良性貧血患者の約 1/3 の症例に体細胞変異に同定された。変異陽性率・変異数は年齢とともに上昇することが明らかになった。変異は *BOCR/BCORL1*, *PIGA*, *DNMT3A*, *ASXL1* 遺伝子に多く認め、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有しており、造血不全環境下でこれらの遺伝子が選択されていることが示唆された。
2. より網羅的に体細胞変異を評価するために、52 症例に対し、全エクソンシーケンスを実施し、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ることを示した。この変異パターンは加齢に伴う変異パターンとして知られており、再生不良性貧血における変異にも加齢が関与していることが示唆された。
3. 継時的検体の得られた症例に対し、標的シーケンス・全エクソンシーケンスで同定された変異クローンの挙動を評価したところ、*DNMT3A* と *ASXL1* 変異クローンは継時的に拡大する傾向を示した。一方、*BCOR/BCORL1* と *PIGA* 変異クローンは不変または縮小の傾向を示した。
4. 変異の予後に対する影響を評価し、*PIGA*、*BCOR*、*BCORL1* 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（骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病への移行）を示すことを明らかにした。一方 *DNMT3A* と *ASXL1* 変異を有する症例では、臨床転帰が不良な傾向を認めることを明らかにした。

以上、本論文は、後天性再生不良性貧血患者において、クローン性造血が想像以上に高頻度に認められること、またそのクローン性造血は予後に影響することを明らかにした。再生不良性貧血に対して、実施された標的シーケンスとしては過去最大の研究であり、また骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に先立つクローン性造血を評価した他に類を見ない研究であり、非腫瘍性疾患におけるクローン性造血の意義に関する非常に重要な研究と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。