

論文審査の結果の要旨

Clinical features of Japanese polycythemia vera and essential thrombocythemia patients harboring *CALR*, *JAK2V617F*, *JAK2Ex12del*, and *MPLW515L/K* mutations.

CALR 遺伝子変異 *JAK2V617F*、*JAK2* Exon12deletion、*MPLW515L/K* を有する日本人真性多血症と本態性血小板血症の臨床的特徴

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野

研究生 岡部 雅弘

Leukemia Research 第40巻(2016), p68–76 掲載

骨髄増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasm: MPN)の真性多血症(polycythemia vera: PV)、本態性血小板血症(essential thrombocythemia: ET)では*JAK2*遺伝子や*c-MPL*遺伝子、*Calreticulin(CALR)*遺伝子変異がMPNの診断基準に組み入れられ、遺伝子変異の検索は診断に必須となっている。また、*JAK2V617F*変異を認めるPV、ETでは、正常コントロール群と比較し*JAK2*遺伝子の46/1ハプロタイプが高率に認められている。日本人では欧米に比べて明らかに血栓症を合併するリスクが低く、ハプロタイプは人種によってその結果が大きく異なる可能性があるため、日本人MPNにおけるこれらの遺伝子変異やハプロタイプによる臨床像を明らかにすることが必要で、今回日本人におけるこれらの比較研究を行った。MPN症例377例、正常コントロール232例を対象とした。遺伝子変異に関しては、Mutation biased polymerase chain reaction (MB-PCR)法、direct sequence法にて解析した。*JAK2*Ex12 delと*CALR*遺伝子変異におけるdeletion変異やinsertion変異はTA cloningで塩基配列を決定した。*JAK2*遺伝子の46/1ハプロタイプはPCR-restriction fragment length polymorphism(RFLP)法で判定した。患者臨床データの比較はChi-square tests、Fisher tests、t tests等を用いて解析を行った。解析はSPSS、連鎖解析に関してはhaplo-viewを用いて解析をした。両疾患の診断基準を反映してPV症例の赤血球数、Hb値、Ht値とET症例の血小板値が有意差を示した。診断時での血栓症や出血の既往、白血病や骨髄線維症への移行に関しては両疾患の間で有意差を認めなかった。93.2%のPV症例は*JAK2V617F*を、5.4%の症例は*JAK2*Ex12 delを、1.4%の症例は*MPL*遺伝子変異を認めた。*JAK2V617F* allele burdenではPVは有意に*JAK2V617F* allele burdenが高く、70%以上の症例で診断時における血栓症の既往が多い傾向が認められた。60.9%のET症例は*JAK2V617F*を、16.0%の症例は*CALR*遺伝子変異を、3.7%の症例は*MPL*遺伝子変異を認めた。また0.3%の症例において*JAK2V617F*と*MPL*遺伝子変異の両変異を認めた。*CALR*遺伝子変異陽性ET症例の特徴は*JAK2V617F*陽性ET症例と比較して、WBC数、RBC数、Hb値、Ht値が有意に低値で、血小板数が有意に高値であった。また遺伝子変異陰性ET症例と比較して、年齢が若く、WBC数、RBC数が低値で、血小板数が高値であった。また*JAK2V617F*陽性ET症例の特徴は*MPLW515L/K*陽性ET症例や遺伝子変異陰性ET症例と比較してWBC数、RBC数、Hb値、Ht値が有意に高値であった。さらに*JAK2V617F* allele burdenの高い症例は白血球数、赤血球数ならびにHt値が有意に高く、よりPV様の特徴を示した。*JAK2V617F*変異周囲の一塩基多型はPV、ET、正常コントロールにおいてそれぞれ連鎖不平衡を認めた。*JAK2*遺伝子46/1ハプロタイプ頻度は、正常コントロール群と比べて有意にPVやET症例で高かった。ETでは*JAK2*遺伝子46/1ハプロタイプの頻度は正常コントロールと比較し*JAK2V617F*陽性症例、*MPLW515L/K*陽性症例で有意に高かった。今回日本人MPNにおける前向き試験を実施し、ET症例において*CALR*遺伝子変異と*JAK2V617F*変異の頻度は互いに相補的であることを明らかにし、それぞれの遺伝子変異を有するET症例では血液データ、46/1ハプロタイプとの関連と血栓症発症率が異なることを明らかにした。