

医工  
(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 田中真由美

〔題名〕日本人骨髄増殖性腫瘍患者におけるJAK2 46/1ハプロタイプの検討

〔要旨〕

【目的】欧米からJAK2遺伝子のハプロタイプの1つである「46/1」ハプロタイプがJAK2 V617F変異陽性骨髄増殖性腫瘍と関連すると報告されている。そこで、本邦における46/1ハプロタイプとJAK2 V617F変異陽性骨髄増殖性腫瘍との関連について検討することとした。

【方法】書面により同意を得た骨髄増殖性腫瘍患者108名について検討を行った。末梢血白血球よりDNAを抽出し、一塩基多型およびJAK2 V617F変異を同定した。JAK2 V617F変異とJAK2ハプロタイプの相関はカイ二乗検定およびフィッシャーの正確確率検定で検討した。

【結果】骨髄増殖性腫瘍108名中59名がJAK2 V617F変異陽性であり、そのうち変異アリル量が50%以上であったのは35名であった。骨髄増殖性腫瘍患者およびJAK2 V617F陽性骨髄増殖性腫瘍患者では、46/1ハプロタイプの指標となるrs10974944がGアリルを有する頻度が有意に高く、全てのMPNと正常人を比較してGG/GC遺伝子型（オッズ比, 3.0; 95%信頼区間, 1.7-5.4;  $p < 0.001$ ) が有意に高かった。また、変異アリル量が50%以上の症例ではそれ以下の症例と比較し、rs10974944におけるGアリルの頻度は有意に高かった（オッズ比, 4.7; 95%信頼区間, 2.1-10.4;  $p < 0.001$ ）。

【考察】欧米と同様、本邦におけるJAK2 V617F陽性骨髄増殖性腫瘍とJAK2 46/1ハプロタイプに相関があることを示した。異なった人種間でも同様の特徴がみられることは、骨髄増殖性腫瘍の発症に遺伝的素因が関与し、人種背景をこえてこの疾患の発症頻度を規定していることを示している。より詳細かつ大規模な研究を行うことで、JAK2 46/1ハプロタイプが関与する骨髄増殖性腫瘍患者での臨床的かつ血液学的特徴について明らかにすることができると思われる。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1347 号	氏 名	田 中 真 由 美
論文審査担当者	主査教授	玉 田 耕 治	
	副査教授	甲 井 彰	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
日本人骨髄増殖性腫瘍患者における JAK2 46/1 ハプロタイプの検討			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
<b>JAK2 46/1 haplotype is associated with JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms in Japanese patients</b> (JAK2 46/1ハプロタイプは日本人患者においてJAK2 V617F変異陽性骨髄増殖性腫瘍と関連する) 掲載雑誌名 International Journal of Hematology 第 97 巻 第 3 号 P.409 ~ 413 (平成25年3月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>【目的】 欧米から JAK2 遺伝子のハプロタイプの1つである「46/1」ハプロタイプが JAK2 V617F 変異陽性骨髄増殖性腫瘍と関連すると報告されている。そこで、本邦における 46/1 ハプロタイプと JAK2 V617F 変異陽性骨髄増殖性腫瘍との関連について検討することとした。</p> <p>【方法】 書面により同意を得た骨髄増殖性腫瘍患者 108 名について検討を行った。末梢血白血球より DNA を抽出し、1塩基多型および JAK2 V617F 変異を同定した。JAK2 V617F 変異と JAK2 ハプロタイプの相関はカイ 2 乗検定およびフィッシャーの正確確率検定で検討した。</p> <p>【結果】 骨髄増殖性腫瘍 108 名中 59 名が JAK2 V617F 変異陽性であり、そのうち変異アリル量が 50%以上であったのは 35 名であった。骨髄増殖性腫瘍患者および JAK2 V617F 陽性骨髄増殖性腫瘍患者では、46/1 ハプロタイプの指標となる rs10974944 が G アリルを有する頻度が有意に高く、全ての骨髄増殖性腫瘍と正常人を比較して GG/GC 遺伝子型が有意に高かった (オッズ比, 3.0; 95%信頼区間, 1.7-5.4; <math>p &lt; 0.001</math>)。また、変異アリル量が 50%以上の症例ではそれ以下の症例と比較し、rs10974944 における G アリルの頻度は有意に高かった (オッズ比, 4.7; 95%信頼区間, 2.1-10.4; <math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p>【考察】 欧米と同様、本邦における JAK2 V617F 陽性骨髄増殖性腫瘍と JAK2 46/1 ハプロタイプに関連があることを示した。異なった人種間でも同様の特徴がみられることは、骨髄増殖性腫瘍の発症に遺伝的素因が関与し、人種背景をこえてこの疾患の発症頻度を規定していることを示している。</p> <p>本研究課題の目的および研究の進め方は論理的であり、実験方法も信頼性が高いものであった。得られた結果の解釈も妥当である。日本における V617F 変異陽性骨髄増殖性腫瘍と 46/1 ハプロタイプとの関連を初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			