

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松隈 雅史

〔題名〕

*TERT*および*JAK2*遺伝子多型は日本人骨髄増殖性腫瘍発症の遺伝的素因となる

〔要旨〕

【目的】 Telomerase reverse transcriptase gene (*TERT*) 遺伝子の一塩基多型rs2736100や *JAK2* 遺伝子多型 (46/1ハプロタイプ) が骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の発症に関連することが海外で報告されている。そこで、日本人において、MPN発症とこれらの遺伝子多型の関連、また*JAK2* V617F変異陽性MPN患者の遺伝子変異量と遺伝子多型との関連を検討した。

【方法】 MPN患者201名と健常ドナー336名から末梢血白血球よりDNAを抽出し、*TERT* rs2736100および*JAK2* 46/1ハプロタイプの指標となる*JAK2* rs10974944の解析を行った。MPN患者のドライバー遺伝子変異は直接シーケンス法にて同定し、*JAK2* V617F変異陽性MPN患者134名の遺伝子変異量をデジタルPCR法で測定した。

【結果】 MPN患者では海外からの報告と同様に*TERT* rs2736100_Cアレル、*JAK2* rs10974944_Gアレルを有する頻度が有意に高かった (各々オッズ比: 1.8, 2.6)。 *JAK2* V617F変異陽性MPN患者において*TERT* rs2736100は、各ジェノタイプ間で*JAK2* V617F変異量に有意差を認めなかったが、*JAK2* rs10974944では、GGがCCやCGジェノタイプと比較して有意に変異量高値を認めた(中央値(%), CC: 37.7%, CG: 35.7%, GG: 82.2%)。

【考察】 日本人MPN患者においてもこれらの遺伝子多型は、発症と関連していた。すなわちMPN発症には人種に関わらず遺伝的素因が関与していると考えられた。また*JAK2* 遺伝子多型にのみ、*JAK2* V617F変異量と関連を認めた。*TERT*遺伝子多型はMPN全体の発症に、*JAK2*遺伝子多型は特に*JAK2* V617F変異陽性MPN発症に関連があるものと考えられた。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1561 号	氏 名	松 限 雅 史
論文審査担当者	主査教授	中 井 彰	
	副査教授	玉 田 耕 治	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
TERT および JAK2 遺伝子多型は日本人骨髄増殖性腫瘍発症の遺伝的素因となる			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
TERT and JAK2 polymorphisms define genetic predisposition to myeloproliferative neoplasms in Japanese patients (日本人骨髄増殖性腫瘍発症の遺伝的素因としてTERTおよびJAK2遺伝子多型が関与している)			
掲載雑誌名 International Journal of Hematology 第 110 巻 第 6 号 P. 690 ~ 698 (2019年 12月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>Telomerase reverse transcriptase gene (<i>TERT</i>) 遺伝子の一塩基多型rs2736100や<i>JAK2</i> 遺伝子多型 (46/1ハプロタイプ) が骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の発症に関連することが海外で報告されている。そこで、日本人において、MPN 発症とこれらの遺伝子多型の関連、また<i>JAK2</i> V617F変異陽性MPN患者の遺伝子変異量と遺伝子多型との関連を検討した。</p> <p>MPN患者201名と健常ドナー336名から末梢血白血球よりDNAを抽出し、<i>TERT</i> rs2736100および<i>JAK2</i> 46/1ハプロタイプの指標となる<i>JAK2</i> rs10974944の解析を行った。ドライバー遺伝子変異は直接シーケンス法で同定し、<i>JAK2</i> V617F変異陽性MPN患者134名の遺伝子変異量をデジタルPCR法で測定した。</p> <p>MPN患者では海外からの報告と同様に<i>TERT</i> rs2736100_Cアリル、<i>JAK2</i> rs10974944_Gアリルを有する頻度が有意に高かった (各々オッズ比: 1.8, 2.6)。 <i>JAK2</i> V617F変異陽性MPN患者において、<i>TERT</i> rs2736100の各ジェノタイプ間で<i>JAK2</i> V617F変異量に有意差を認めなかったが、<i>JAK2</i> rs10974944では、GGがCCやCGジェノタイプと比較して有意に変異量高値を認めた(中央値(%), CC: 37.7%, CG: 35.7%, GG: 82.2%)。</p> <p>以上より、MPN発症には人種に関わらず遺伝的素因が関与していると考えられた。また、<i>TERT</i>遺伝子多型はMPN全体の発症に、<i>JAK2</i>遺伝子多型は特に<i>JAK2</i> V617F変異陽性MPN発症に関連があるものと考えられた。</p>			
本研究は、日本における MPN と <i>TERT</i> 遺伝子多型との関連、 <i>JAK2</i> V617F 変異量と <i>TERT</i> や <i>JAK2</i> 遺伝子多型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。			