

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 三輪田 俊介

論 文 題 目

Clinical diagnostic value of telomere length measurement in inherited
bone marrow failure syndromes

(遺伝性骨髄不全症における血球テロメア長測定の意義)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 秋山真志
名古屋大学教授

委員 内田広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋義行

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

小児骨髄不全症のテロメア長の測定を行い、テロメア長の測定が遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) の診断に有用であることを報告した。小児骨髄不全症は IBMFS と後天性再生不良性貧血 (AA) に大別される。治療法が異なるため両者を鑑別することが重要であるが、IBMFS の臨床症状は様々で診断が困難な場合がある。IBMFS のうち、先天性角化不全症 (DC) はテロメア長の著明な短縮が特徴である。一方で、DC 以外の IBMFS や後天性 AA においても、テロメア長の短縮する症例が報告されている。133 例の小児骨髄不全症患者に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析とテロメア長の測定を行い、IBMFS は後天性 AA よりもテロメア長が有意に短縮していること示すとともに、IBMFS の診断に有用なテロメア長の基準値を設定した。この結果、骨髄不全症の患者のテロメア長の測定は、DC の診断のみでなく、DC 以外の IBMFS のスクリーニング検査としての役割も果たすことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 後天性 AA は造血幹細胞への T 細胞の免疫学的な攻撃によって造血幹細胞のターンオーバーが亢進し、テロメア長が短縮すると言われている。また DC 以外の IBMFS でも造血ストレスに伴う二次的な変化が原因でテロメア長が短縮すると言われており、Fanconi 貧血 (FA) や Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) の細胞に酸化ストレスを加えることでテロメア長の短縮を証明した報告がある。本研究の結果は FA の 6/9 例、Diamond-Blackfan 貧血の 2/4 例、SDS の 1 例でテロメア長の短縮を認め、過去の症例報告を支持するものであった。
2. 過去の報告では、DC の臨床症状が重度な症例ではよりテロメア長が短縮していたとする報告がある。また、DC の原因遺伝子ごとのテロメア長を比べた報告で *TINF2* と *DKC1* でテロメア長の短縮がより重度であるとされている。今回の研究では、DC の臨床診断基準を満たした症例と満たさなかった症例でテロメア長の差は見られなかった。またターゲットシーケンスで同定された遺伝子変異ごとのテロメア長の差を検討したが、症例数が少なく傾向は判らなかった。
3. IBMFS の診断には次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が有用であるが、現在遺伝子解析は高額で、数ヶ月の時間を要する。IBMFS と後天性 AA は治療方針が異なるが、典型的な臨床症状を呈さない cryptic な IBMFS と後天性 AA の鑑別は難しい。今回の研究で、テロメア長の短縮している症例にはより多くの IBMFS が含まれていることが示されたため、テロメア長の短い骨髄不全症の患者に対して積極的に網羅的遺伝子解析を行うことで、IBMFS をより確実に診断できる可能性が示唆された。

本研究は、小児 IBMFS におけるテロメア長測定の意義を示す重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	三輪田俊介
試験担当者	主査 木村 宏		副査 ₁ 秋山真志	
	副査 ₂ 内田広夫		指導教授 高橋義行	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 先天性角化不全症以外の遺伝性骨髄不全症 (IBMFS) や後天性再生不良性貧血でもテロメア長が健常人より短縮している理由について2. 同定された遺伝子変異、臨床的な表現型や予後とテロメア長の相関について3. テロメア長測定がIBMFSの診断に有用であると言えるかについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				