

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 王 希 楠

論 文 題 目

GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies


(家族性骨髄異形成症候群・小児骨髄系造血器腫瘍におけるGATA2 遺伝子変異および二次性遺伝子変異の解析)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

清井 仁 

委員

名古屋大学教授

門松 健治 


委員

名古屋大学教授

中村 孝 

指導教授

名古屋大学教授

小島 啓 

論文審査の結果の要旨





今回、我々は家族性骨髄異形成症候群(家族性MDS)・小児骨髄系造血器腫瘍における、GATA2遺伝子変異及び他の血液腫瘍に関連する遺伝子変異の関与を研究目的とし、サンガーシーケンス法及び次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスを行い、解析しました。解析の結果、GATA2遺伝子変異が小児孤発性急性骨髄性白血病(AML)、小児再生不良性貧血(AA)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)との関連性が低いと思われます。家族性MDSにおいて、GermlineなGATA2遺伝子変異のみならず、SomaticなGATA2遺伝子変異も見つかりました。更に、家族性MDS 6例に、20個の二次性遺伝子変異を確認しました。新たに見つかった二次性遺伝子変異が家族性MDSの臨床経過に影響し、移植兆候の判断などを含め、臨床決定に有用であると思われます。

本研究に対し、以下の点を論議した。

1. GATA2遺伝子は、二つのZinc Fingerドメインをもつ転写因子であり、特定のDNA配列を認識し、結合することによって、転写活性を發揮します。今回報告した症例も含め、GATA2遺伝子の変異はZinc Fingerをコードする領域に集中しており、DNAとの結合ドメインを喪失することで、転写活性を失うloss of functionの変異であると考えられます。
2. 生まれつきの胚細胞性遺伝子変異のほか、正常な細胞が増殖・生存している間においても、偶然の複製ミスや環境からの要因などによって、数多くの後天的な遺伝子変異が生じています。そのうち、細胞の異常なクローン性の増殖を来す変異が生じると、変異を検出できるレベルまでクローンが増殖し、二次性遺伝子変異として捉えられます。
3. 家族性MDSが報告されて以来、GATA2、CEBPA、RUNX1における、胚細胞性の遺伝子変異が原因として発見されました。そのほか、Fanconi貧血(FA)、Shwachman-Diamond症候群(SDS)や先天性角化不全症(DKC)など臨床所見に分かれていたMDSに関連する症候群においても、それぞれに家族性MDSと相関している遺伝子(FANC gene family、SBDS、TERTとTERC等)があります。今回報告した3家系を含め、GATA2変異による家族性MDSの報告はまだ少なく、比率については十分な情報がありませんが、MonoMAC症候群やDCML欠陥症などの免疫疾患や下肢浮腫などの特徴的な臨床所見を合併した家族性MDSの症例において、高確率でGATA2 germline変異が見つかるという報告は2013年にありました(Pasquet M., et.al. *Blood* 2013)。
4. RUNX1の胚細胞変異による家族性MDSは2003年から報告され、家族性血小板異常症(FPD)という特徴的な臨床所見も見られています。それに対し、GATA2の胚細胞変異による家族性MDSはGATA2遺伝子が免疫、血管やリンパ管の発達にも関わるため、免疫疾患と下肢浮腫の特徴的な臨床症状を呈します。

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	王希楠
試験担当者	主査 清井 仁  中野 裕   指導教授 嶋 啓 二 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. GATA2遺伝子変異におけるloss of functionについて 2. 二次性遺伝子変異が起こる機構について 3. 家族性MDSのうち、GATA2変異の比率について 4. RUNX1の家族性MDSとGATA2の家族性MDSとの違いについて <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>				