

氏名（本籍） やまだ せいこ 山田 聖子 （岡山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 713 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 i-densy IS-5320（QP-Tm法）と allele-specific 定量PCR法による
JAK2V617F アレル量の相関性の検討

審査委員 教授 守田 吉孝 教授 中野 貴司 教授 戸田 雄一郎

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

JAK2V617F 変異は BCR-ABL1 陰性の骨髄増殖性腫瘍（MPN）の原因遺伝子の1つであり、変異アレル量は合併症リスクや予後の予測因子となりうる。本邦では Quenching Probe-Tm法（QP-Tm法）による V617F 変異アレル量測定が行われてきたが、この方法は変異型と野生型プローブの温度乖離曲線によって得られる面積比から算出されるもので実測値とは異なる。近年 allele specific 定量PCR法（AS-qPCR法）による解析が保険適応となった。本研究では、従来法である QP-Tm法と AS-qPCR法による測定結果の相関性、QP-Tm法で測定された変異アレル量の臨床的有用性について検討している。

申請論文では *JAK2V617F* 変異陽性 MPN 患者 35 症例が解析された。疾患の内訳は真性赤血球増加症（PV）10例、本態性血小板血症（ET）23例、その他2例であった。まず、QP-Tm法と AS-qPCR法で測定した *JAK2V617F* 変異アレル量の測定値には有意な強い相関関係（ $P<0.0001$, $rs=0.952$ ）があることを明らかにした。次に、QP-Tm法による変異アレル量と患者の臨床的特徴を検討した。疾患別では PV 群と ET 群の変異アレル量の中央値は 66%と 19%であり、PV 群で有意に高値であった（ $P=0.011$ ）。変異アレル量と血小板数について有意な中等度の負の相関関係（ $P<0.017$, $rs=-0.401$ ）があることも明らかにした。考察では、上記の各々の結果を論理的かつ適切に解説していた。

以上、本申請論文は、従来から行われてきた QP-Tm法による *JAK2V617F* 変異アレル量測定は、AS-qPCR法の測定値と強い相関があり、今後も臨床における補助検査として有用であることを示したものである。科学的・医学的に重要で意義のある知見であり、学位論文に足るものと判断した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、申請者は所定の時間を厳守し、図表などを用いて論理的かつ分かりやすく発表した。冒頭に *JAK2V617F* 変異と MPN について、また QP-Tm 法など変異アレル量の測定方法について詳細な説明がなされ、申請者が関連領域における十分な学識を有することが示された。引き続き、QP-Tm 法と AS-qPCR 法による *JAK2V617F* 変異アレル量の相関性の検討について、研究の動機や目的、方法、詳細な結果ならびにその解釈と考察について論理的に必要な十分な説明がなされた。審査員からは、本研究の臨床的意義や独創性について、臨床検体を得た患者の病歴や治療内容について、そして研究の将来的展望などについて質問があった。申請者は質問に適切に答弁し、また本研究の問題点や limitation があることを認め、他の質問にも冷静に明確な受け答えができた。以上より、申請者が研究目的を十分に把握した上で実地し、この研究をまとめるにあたり、十分な知識をもった上で論文を作成したことが伺われた。

また申請者からは、申請論文とは別に、*CALR* 遺伝子変異陽性 MPN における好中球アルカリフォスファターゼ (NAP) 活性についての検討も行っていることが説明され、その結果の一部も審査会では発表された。*CALR* 変異 MPN では *JAK2V617F* 変異 MPN と比して、mRNA 解析、フローサイトメトリー解析の双方で NAP の低下が認められており、そのメカニズムを明らかとすることを目的とした研究が現在も継続されている。申請者の学問に対する真摯な態度が伺われ、申請者は今後の研究を遂行する能力も十分有していると考えられた。

以上、本学位論文提出者である山田聖子氏は、学位授与に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。