

# 学位論文内容要旨

## 論文題目

Shwachman-Diamond syndrome の病因解析と同症における二次性白血病に対する治療の検討

指導(紹介)教授: 宇 豆 (香)  
申請者氏名: 川と貴子

背景: Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は、膵外分泌機能不全、骨髄機能不全、骨形成異常を特徴とする常染色体劣性遺伝の疾患である。2003 年 Boocock らは、SDS158 症例における Shwachman-Bodian-Diamond syndrome 遺伝子 (SBDS) 領域に、偽遺伝子である SBDSP との遺伝子変換により生じる遺伝子変異を 141 例に検出し、疾患関連遺伝子と同定した。しかし SBDS 変異を認めない症例も約 2 割存在し、本邦の SDS 発症における SBDS 変異の役割も明らかではない。一方、本症は高率に悪性転化し、その予後は極めて不良である。唯一の根治療法は造血幹細胞移植であるが、治療関連毒性と生着不全によりその方法は確立されていない。

目的: 本邦 SDS 症例を対象とし、その臨床像を検討するとともに、SBDS 解析を行い SDS 発症との関連を明らかにする。また、悪性転化した症例に対し、安全で効果的な治療法の確立を試みる。

方法: 本邦 SDS 10 症例を対象とし、臨床所見と経過を調査した。症例、両親および正常対照のゲノム DNA を抽出し、SBDS の全エクソンを各々 PCR 法で増幅後、塩基配列を決定し変異を同定した。また、急性骨髄性白血病を発症した自験例に対し、治療関連毒性と生着不全を回避する目的で、減量した化学療法を行い寛解を得た後、シクロホスファミドの減量および抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンの併用という移植前処置を考案し非血縁者間骨髄移植を施行した。

結果: 本邦 SDS10 症例の症状は、症例により膵外分泌機能不全以外の所見 (骨髄、骨) の出現についてばらつきがあり、複数の臨床型が存在した。また、7 例に SBDS 変異を検出し、183-184TA>CT、258+2T>C、また未報告であった 292-295delAAAAG の 3 種類であった。183-184TA>CT は 5 アリルに、258+2T>C は 7 アリルに認め、欧米と同様頻度の高い変異であり、5 例はこれらの複合ヘテロ接合体であった。一方、3 例では両アリルに、1 例は 1 アリルに SBDS 変異は検出されなかった。また、急性骨髄性白血病を合併した症例に対して考案した、化学療法および造血幹細胞移植法は有効で、本症例は検索した限り、白血病化した症例のうち長期無病生存を得ている初めての症例であった。

考察: 本邦症例においても、遺伝子変換による SBDS 変異が主因であった。一方、同一遺伝子型である 5 例の臨床型は異なっており、多様性のある臨床型と遺伝子型との関連は不明であった。SDS の病因および病態を解明するためには、症例を集積し SBDS および機能を考慮した候補遺伝子の検索が必要と考える。また、SDS における治療関連毒性と生着不全の回避を考慮した造血幹細胞移植療法の確立は、本症の予後の改善に結びつくと考えられた。

平成 18 年 2 月 3 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 川上 貴子

論文題目： Shwachman-Diamond syndrome の病因解析と同症における二次性白血病に対する治療の検討

審査委員：主審査委員 比中 千史

副審査委員 藤野 和彦

副審査委員 山川 光徳



審査終了日：平成 18 年 2 月 3 日

### 【 論文審査結果要旨 】

Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は脾外分泌機能不全、骨髄機能不全、骨形成異常を主徴とする稀な遺伝性疾患である。近年 SDS の原因遺伝子の 1 つとして SBDS 遺伝子が同定されたものの、本邦 SDS 発症における SBDS 遺伝子異常の役割は明らかでない。また、SDS には骨髄機能不全や骨形成異常を伴わない不全型が存在するが、このような臨床的多様性と SBDS 遺伝子との関連も明らかではない。一方、SDS の生命予後を規定する重要な因子として白血病的合併が挙げられるが、SDS では全身臓器の脆弱性が存在するため治療合併症死の頻度が高く、治療は困難を極めている。そこで川上貴子氏は本研究において SDS の本邦症例を集積し、SBDS 遺伝子解析ならびに臨床像の検討を行うとともに SDS に合併する白血病的合併の有効な治療法の検討を試みた。まず 10 例の本邦 SDS 症例を対象とし SBDS 遺伝子異常の有無およびタイプについて検討を行った結果、10 例中 6 例において両アレルに変異を、1 例において片アレルに変異を認めた。変異は新規に見出した 292-295delAAAG を含めいずれも truncated SBDS protein を生じるものであった。残る 3 例では両アレルともに異常を認めなかった。これらの結果から本邦 SDS 症例においても SBDS 遺伝子異常がその主因をなすこと、ならびに少なくとも一部の症例では SBDS 以外の遺伝子が SDS 発症に関与している可能性が示唆された。また SBDS 遺伝子型と SDS 臨床型との関連では、SBDS 遺伝子異常が認められない症例で骨形成異常を伴わない傾向が認められた。SBDS 遺伝子異常を認める症例では SBDS 遺伝子変異のタイプと臨床型との間に明らかな関連性は見出せなかった。一方、SDS に合併する白血病的合併の治療に関しては、シクロフォスファミドの減量と抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン投与を特徴とする新規プロトコールを 1 症例に実施し、移植細胞の速やかな生着を得るとともに重篤な後期合併症もなく、少なくとも 4 年間の無病生存を確認した。

以上の研究成果は、遺伝学的な観点からは、稀な遺伝性疾患症例を集積し新規 SBDS 遺伝子変異を見出すとともに本邦での SDS 発症における SBDS 遺伝子異常の役割や臨床型との関連を新たに見出した点で評価される。治療学的観点からは、従来治療困難とされた SDS 合併白血病的合併の骨髄移植による治療に新規プロトコールを導入し、1 例とは言え極めて貴重な治療成功例を報告した点で評価される。実際、これらの成果はいずれも国際的な peer-reviewed journal に掲載されている。以上の審査結果に基づき、本審査委員会は本研究が学位 (医学) の授与に値するものと判定した。

(1, 200 字以内)