

| | |
|---------|---|
| 学位授与番号 | 乙第 1583 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 15 年 9 月 3 日 |
| 氏 名 | 寺 崎 靖 |
| 学位論文題目 | Accelerated telomere length shortening in granulocytes : A diagnostic marker for myeloproliferative diseases (顆粒球におけるテロメア長短縮の促進：骨髄増殖性疾患の診断的マーカー) |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 小 泉 晶 一 副 査 教 授 井 上 正 樹 教 授 馬 淵 宏 |

内容の要旨及び審査の結果の要旨

骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative diseases, MPDs) は真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症および慢性骨髄性白血病の 4 疾患に代表される性候群である。これらは造血幹細胞異常に基づく腫瘍性疾患であるが、慢性骨髄増加症を除く慢性骨髄性白血病の 4 疾患に代わって、慢性骨髄性白血病以外の MPDs の 52.5% で異常高値がみられたが、反応性白血球増加症では全例が正常範囲内であった。ATRF が 1.74kb 以上の患者を MPDs と診断した場合、診断の感度は 50.8%、特異度は 96.7%であった。

1. 健常者では、顆粒球と T リンパ球のテロメア長は加齢とともに 1 年でそれぞれ 37bp、38bp ずつ短縮し、T リンパ球のテロメア長は顆粒球のテロメア長より約 310bp 長かった。
2. MPDs 患者では、顆粒球のテロメア長は T リンパ球のテロメア長より有意に短縮していた。
3. MPDs 患者の顆粒球のテロメア長は、同年齢の健常者の顆粒球のテロメア長より有意に短縮していたが、MPDs 患者と健常者の T リンパ球間には有意差はみられなかった。
4. 顆粒球と T リンパ球のテロメア長の差を Δ TRF と定めるところ、MPDs の Δ TRF は健常者の Δ TRF より有意に延長していた。一方、反応性白血球増加症の Δ TRF は健常者の Δ TRF と比較して有意な差を認めなかった。
5. Δ TRF の正常参考値を健常者の平均 Δ TRF + 2SD 未満 (< 1.74kb) と定めるところ、慢性骨髄性白血病の 48.0%、慢性骨髄性白血病以外の MPDs の 52.5% で異常高値がみられたが、反応性白血球増加症では全例が正常範囲内であった。ATRF が 1.74kb 以上の患者を MPDs と診断した場合、診断の感度は 50.8%、特異度は 96.7%であった。

これらの結果から、MPDs では骨髄前駆細胞の腫瘍性増殖が成熟顆粒球のテロメア長の短縮を促進していると考えられた。また、白血球増加を示す患者の Δ TRF が正常参考値の 1.74kb を越えて延長している場合には、反応性白血球増加ではなく MPDs と診断できることが示された。

本研究は、白血球におけるテロメア長の測定が MPDs の診断に有効であることを初めて示したものであり、血液病学の向上に寄与する重要な研究として学位授与に値すると評価された。