

# A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia

著者	水牧 裕希
著者別表示	MIZUMAKI Hiroki
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5151号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2020-09-28
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00064742">http://hdl.handle.net/2297/00064742</a>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 382 号 氏名 水牧 裕希

### 学位請求論文

題名 A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia  
掲載雑誌名 Haematologica 令和2年掲載予定

再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) 患者の約 30%では、特定のヒト白血球型抗原 (HLA) アレルを欠失した白血球 (HLA allele-lacking leukocytes: HLA-LLs) が検出される。これは、細胞傷害性 T 細胞が、造血幹前駆細胞 (hematopoietic stem progenitor cell: HSPC) 上の特定の HLA によって提示された自己抗原を認識し、HSPC を攻撃することで AA が発症することを示す直接的な証拠である。しかし、HLA-LLs の検出に用いる HLA アレル特異的抗体の種類は限られているため、抗体が利用できない HLA アレルを欠失した微少の HLA-LLs を検出することは困難であった。

本研究では、まず HLA-LLs を有する AA 患者を対象として、欠失の原因となる HLA クラス I 遺伝子の体細胞変異を次世代シーケンサーで検索した。その結果、HLA クラス I 遺伝子の exon 1, codon 19 に、異なる HLA 間で共通するナンセンス変異 (Exon1 変異; c. 19C>T, p. R7X) が高頻度に見られることが判明した。このため、Exon1 変異を高感度で検出するための droplet digital PCR (ddPCR) アッセイを新たに開発し、AA 患者 353 例を対象として Exon1 変異の有無を検討した。得られた結果は以下に要約される。

1. HLA-LLs を有する AA 患者 20 例中 14 例に、様々な HLA クラス I 遺伝子の機能喪失型変異が検出され、14 例中 12 例は Exon1 変異を共有していた。
2. AA 患者 353 例の全血由来 DNA を ddPCR で解析したところ、アレル頻度の中央値が 0.42% (範囲 0.071-21.3%) の Exon1 変異が 101 例 (28.6%) に検出された。
3. 経時的な評価が可能であった Exon1 変異陽性 13 例を対象として Exon1 の推移を検討したところ、9 例において、14-86 か月に渡って Exon1 変異が検出された。
4. Exon1 変異を起こす HLA クラス I アレルは 12 アレルに限られており、HLA supertype でみると A02、A03、B07、B44 の 4 種類のみであった。
5. 前述した 12 アレルの保有率を健常者と AA 症例と比較すると、AA 症例の保有率が有意に高かった (81% vs 92%,  $p < 0.001$ )。

本研究の結果から、AA 患者では Exon1 変異が高率に存在し、AA の発症に関与する自己抗原は、12 種類の HLA アレル (4 種類の HLA supertype) によって提示される限られたペプチドであることが示唆された。

本研究は、AA 患者の異なる HLA 遺伝子に共通する機能喪失型変異を初めて同定し、それを材料として、AA の自己抗原提示に関わる HLA クラス I アレルを同定した独創性の高い研究であることから、学位に値すると判断された。