



TITLE:

Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Saiki, Ryunosuke

CITATION:

Saiki, Ryunosuke. Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24507>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	佐伯 龍之介
論文題目	Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis (クローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の全体像)		
(論文内容の要旨) クローン性造血は、健常者の造血器においてゲノム異常を有するクローンが拡大した状態であり、血液腫瘍の前駆状態と考えられている。また、クローン性造血は血液腫瘍のみならず心血管疾患のリスクも上昇させることから、高齢者における主要な予後規定因子として近年注目が集まっている。クローン性造血を特徴付けるゲノム異常は大きく遺伝子変異とコピー数異常に分類されるが、これらのゲノム異常は検出方法が異なるため、これまで両者を考慮に入れたクローン性造血の研究は実現していなかった。本研究では、クローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の関係性、並びに臨床予後への影響を調べるため、遺伝子変異とコピー数異常の統合解析を実施した。 方法としては、バイオバンク・ジャパンに登録された被験者のうち、11,234人を抽出して解析対象とした。これらの被験者において、遺伝子変異の検出のため末梢血由来DNAを用いた23遺伝子についての標的シーケンス解析を行い、コピー数異常の検出のためSNPアレイのデータに基づくコピー数解析を実施した。 その結果、3,071例(27.3%)で遺伝子変異を、2,254例(20.1%)でCNAを検出した。遺伝子変異についてはこれまでの報告と同様に、 <i>DNMT3A</i> 、 <i>TET2</i> 、 <i>ASXL1</i> 、 <i>PPM1D</i> 等のドライバー遺伝子の変異を最も頻繁に認めた。コピー数異常については、14qUPD、+21qなど既報においても頻度の高い異常を認めた一方で、+15、del(14q)、del(9q)、del(20q)、del(13q)などの一部のコピー数異常は西洋の研究と比較して有意に頻度が異なり、民族的背景が関与している可能性が示唆された。遺伝子変異とコピー数異常をまとめると、年齢中央値70歳の集団の40%でクローン性造血が検出された。遺伝子変異とコピー数異常の合併は、クローン性造血陽性例の16%に認められ統計学的に有意な共存関係を示した。特に、 <i>DNMT3</i> 、 <i>TET2</i> 、 <i>JAK2</i> 、 <i>TP53</i> などの遺伝子変異は、変異が存在する染色体上の位置と同じ場所にコピー数異常が頻発することで、遺伝子の両アレル異常を起こしていた。 予後への影響については、疾患別の死亡率をエンドポイントとして解析を行った。血液腫瘍については、遺伝子変異・コピー数異常のいずれについても、クローン性造血が存在する場合には概ね2倍の血液腫瘍による死亡率の上昇を認めた。さらに血液腫瘍の中でも、骨髄系腫瘍ではリンパ系腫瘍に比較して、比較的大きなリスクの上昇を認めた。さらに血液腫瘍のリスクは、共存するゲノム異常の総数、クローンの細胞割合によって独立に層別化されることが判明し、正確な予後推定のためには遺伝子変異とコピー数異常の両者を考慮に入れた詳細な検討が必要であると考えられた。心血管疾患のリスクについては、既存の報告に一致して、遺伝子変異の存在は心血管疾患による死亡率と有意に相関していた。さらに遺伝子変異とコピー数異常が共存する場合には、遺伝子変異単独の場合に比較して、心血管疾患による死亡率の有意な上昇を認め、両者の共存は何らかのメカニズムで心血管疾患のリスクを助長していることが推測された。 本研究では、クローン性造血における遺伝子変異とコピー数異常の統合解析によって、両者の共存関係が明らかになると共に、血液腫瘍・心血管疾患のより精度の高いリスク層別化が実現された。これらの知見は、血液腫瘍の発生に関する示唆を与えるのみならず、			

ず、将来的にはクローン性造血に基づく予後予測においても有用な知見となることが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、血液腫瘍や心血管疾患の重大なリスクファクターであるクローン性造血について、遺伝子変異及びコピー数異常というこれまで別々に解析されていたゲノム異常を統合解析し、両者の関係性と臨床予後への影響を明らかにした。バイオバンク・ジャパンに由来する約1万人で23遺伝子の標的シーケンス解析とSNPアレイのデータの解析を行い、年齢中央値70歳の集団の40%で遺伝子変異ないしコピー数異常が検出され、陽性例の16%において両者の有意な共存関係が見られた。特に*DNMT3*、*TET2*、*JAK2*、*TP53*においては、変異とコピー数異常の合併による遺伝子の両アレル異常が頻発していた。

血液腫瘍の死亡率は、クローン性造血全体では約2倍のリスク上昇を認めた。その中でも共存するゲノム異常の総数、クローンサイズによってリスクが大きく層別化され、遺伝子変異とコピー数異常を考慮に入れた詳細な評価によって、より正確な予後推定が可能となることが判明した。心血管疾患の死亡率については既存の報告に一致して、遺伝子変異の存在は心血管疾患による死亡率と有意に相関していた。さらに遺伝子変異とコピー数異常が共存する場合には、遺伝子変異単独の場合に比較して、心血管疾患による死亡率が有意に上昇することが判明した。

以上の研究は血液腫瘍の起源であるクローン性造血の病態解明に貢献し、臨床的な予後予測や疾患の予防に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

旨公開可能日： 年 月 日 以降