

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	成育科学領域小児病態学分野 氏名 湯沢 健太郎
<p>(論文題目)</p> <p><b>Clinical, cytogenetic and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and non-constitutional trisomy 21</b>  (一過性骨髄異常増殖症を発症した非標準型 Down 症候群の新生児 17 例の臨床的及び分子細胞遺伝学的解析)</p>	
<p>背景：</p> <p>Down 症候群は 21 番染色体の過剰や一部の重複に基づく先天異常症候群である。減数分裂時の不分離が原因となる標準型トリソミーが 90%以上を占め、特徴的な顔貌や筋緊張低下などを主徴とし、先天性心疾患などの様々な合併症が知られている。</p> <p>合併症の一つである一過性骨髄異常増殖症(Transient abnormal myelopoiesis:TAM)は、Down 症候群の新生児の 5-10%に発症する類白血病反応である。TAM 発症例の多くは無治療で 3 ヶ月以内に寛解するが、20%が臓器障害により早期死亡し、生存例の 20-30%が生後 4 年以内に白血病(myeloid leukemia of Down syndrome: ML-DS)を発症することが知られている。TAM における腫瘍細胞(芽球)は、それ自体がトリソミー 21 を有していることに加えて、赤血球や巨核球等の細胞分化を制御する転写因子をコードする遺伝子である <i>GATA1</i> の変異が認められ、TAM の発症に関与している。</p> <p>TAM は標準型 Down 症候群以外の症例、即ち正常核型やモザイク型 Down 症候群(組織によりトリソミー 21 と正常核型が混在するもの)の症例にも発症する場合があります、頻度の低さからその報告は限られている。本研究では、それらを“非標準型 Down 症候群”と定義し、臨床的特徴や分子学的特徴、細胞遺伝学的特徴、予後などの傾向を明らかにすることを目的としている。</p> <p>対象と方法：</p> <p>2003 年 4 月～2019 年 3 月に国内施設から当研究室に <i>GATA1</i> 遺伝子解析目的に集められた TAM 発症例 (n=502) の中から、依頼書情報で非標準型 Down 症候群が疑われた 25 例に対して個別にアンケート調査を実施した。その中から、染色体検査や臨床情報(体液貯留・出血傾向等の症状、ML-DS 発症の有無、生死など)を後方視的に確認し得た 17 例の情報をを用いて統計学的解析を行った。比較対象群として、同様に詳細な臨床情報と転機を検索し得た標準型 Down 症候群の TAM 発症例 64 例を用いた。<i>GATA1</i> 遺伝子変異に関しては、ゲノム DNA や相補的 DNA を用いたサンガーシーケンスや、次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンスにより解析した。</p> <p>結果：</p> <p>非標準型 Down 症候群の TAM 発症例 17 例全例で、診断時の芽球を含む末梢血検体にてトリソミー 21 が同定された。17 例中 11 例は寛解時(末梢血から芽球が消失した状態)の頬粘膜細胞や皮膚線維芽細胞等を用いた染色体検査(FISH 法)で正常核型もしくはモザイク型 Down 症候群であることが確認されていた。また、<i>GATA1</i> 遺伝子変異を 17 例全例で同定した。Down 症候群に特徴的な顔貌所見の一部を有する症例や、心奇形のある症例は 17 例中 5 例(29%)だった。観察期間中央値は 33 ヶ月で、早期死亡は 17 例中 4 例(24%)に認められ、主な死因は肝不全だった。寛解した 13 例中 3 例</p>	

(23%) が 4 年以内に ML-DS を発症した。

標準型 Down 症候群の TAM 発症例 64 例との比較では、臨床的特徴（性別、在胎週数等）や症状（体液貯留、出血傾向等）に有意差はなかった。奇形は標準型 Down 症候群例で有意に頻度が高かった (18% vs. 78%,  $P < 0.001$ )。また、5 年全生存率 ( $76 \pm 10\%$  vs.  $53 \pm 13\%$ ,  $P = 0.40$ )、5 年無イベント生存率 ( $55 \pm 13\%$  vs.  $48 \pm 12\%$ ,  $P = 0.90$ )、5 年 ML-DS の累積発生率 (21% vs. 24%,  $P = 0.80$ ) は、Kaplan-Meier 法を用いた統計学的解析では 2 群間に有意差はなかった。

考察：

少数の症例報告と文献的考察にて、非標準型 Down 症候群における TAM 発症例の特徴や予後が検討されていた。Rosen らは、既報における非標準型 Down 症候群の TAM 発症例 14 例について文献的に考察しており、14 例全例で発症時検体にてトリソミー 21 が確認され、その中で *GATA1* 遺伝子解析がなされた 8 例全例で *GATA1* 遺伝子変異が同定されていたことを報告した。本研究では、自施設で集めた 17 例全例で発症時検体にてトリソミー 21 と *GATA1* 遺伝子変異を同定しており、生物学的に、非標準型 Down 症候群に発症した TAM と標準型 Down 症候群における TAM は同様の特徴を持つことが示唆された。また、本研究では、全生存率、無イベント生存率、ML-DS 累積発生率などの予後は 2 群間で有意差がなく、他の文献的考察と同様の結果だった。

一般的に、出生時の顔貌などで Down 症候群が疑われない場合、染色体検査や *GATA1* 遺伝子解析が考慮される可能性は低い。そのため、非標準型 Down 症候群に TAM を発症した場合、先天性骨髄性白血病に起因する症状と判断されてしまい、強力な化学療法が施行される恐れがある。非標準型 Down 症候群の TAM 発症頻度は低いが、Down 症候群の特徴を持たない新生児であっても TAM の可能性を考慮しながら診療することが、過剰な治療の回避につながると考えられた。また、TAM 寛解後の ML-DS 発症リスクを考慮すると、非標準型 Down 症候群例においても、標準型 Down 症候群例と同等の注意深いフォローアップを要することが示唆された。