

No.	25-1157	
Project Title	PIGAとZRSR2を含む欠失変異によるPNHの病態成立機序の解明	
Principal Investigator	Naoki Hosen (Osaka University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	YAUSHITO Nannya (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	高森弘之 (大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科・特任助教)
	Project Member (s)	西村純一 (大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科・招聘教授)
	Project Member (s)	植田康敬 (大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科・助教)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

●研究背景

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、血管内容血、骨髓不全、血栓症を主徴とする希少な造血器クローン性疾患であり、再生不良性貧血や骨髓異形成症候群（MDS）などの骨髓不全症と相互移行・合併を示す。PNHの発症には *PIGA* 遺伝子異常が関与し、GPI アンカー型タンパク質の欠損により補体制御因子である CD55・CD59 を欠く血球が生じ、補体介在性溶血などの病態を引き起こす。しかし、*PIGA* 遺伝子異常のみでは PNH クローンは十分に拡大せず、病態成立には追加の機序が必要と考えられているが、その詳細は明らかでない。申請者らは *PIGA* 変異陽性患者を対象に遺伝子解析を行い、一部症例で MDS 関連遺伝子異常の併存を認めたほか、複数例で *PIGA* 遺伝子と *ZRSR2* 遺伝子を同時に含む X 染色体部分欠失を同定した。*ZRSR2* は RNA スプライシングに関与し、MDS を含む造血器腫瘍で変異が知られる遺伝子であることから、この欠失は PNH 型血球の出現のみならず、クローンの生物学的性質を変化させ、クローン拡大を促進する可能性がある。すなわち、*PIGA* と *ZRSR2* を同時に障害する欠失異常は、PNH 病態成立に直接寄与しうる新たな分子基盤である可能性がある。本研究では、こうした *PIGA/ZRSR2* 同時欠失症例の臨床像と分子病態を明らかにするため、症例集積、欠失構造の解析、他の遺伝子異常との併存状況、およびクローンサイズ、血球減少、溶血所見、血栓症既往、骨髓異形成所見などとの関連を検討し、PNH クローン拡大における遺伝学的要因の意義を明らかにすることを目指す。

●進捗状況

本年度は、既存症例のコピー数解析および臨床情報の整理を進めた。コピー数解析の結果、9 例において *PIGA* および *ZRSR2* を含む領域の欠失が示唆された。これらの中には、RAS 経路変異や TET2 変異を併存する症例も認められた。詳細な臨床情報が取得できた症例では、臨床的には PNH ではなく MDS と診断されていた。このことから、*PIGA* および *ZRSR2* を含む欠失異常は、典型的な PNH を示すわけではなく、MDS を含む骨髓不全・骨髓系腫瘍の病態とも関連する可能性が考えられた。さらに、7 症例については解析可能な検体ストックが確認されており、今後、追加解析を実施する予定である。これにより、*PIGA/ZRSR2* 欠失症例における分子学的特徴をより詳細に明らかにし、病態との関連を検討する方針である。ただし、本研究の対象である PNH は希少疾患であり、さらに本課題で注目しているような特定の構造異常を有する症例は限られる。そのため、現時点では症例数に制約があり、単独の異常として明確な結論を導くには、なお慎重な検討を要する段階にある。今後は、*PIGA/ZRSR2* 欠失症例の追加解析を進めるとともに、その他の MDS 関連遺伝子変異を併存した *PIGA* 変異症例の解析結果も含めて統合的に評価することで、PNH クローン拡大および骨髓系腫瘍との関連について、より包括的な理解を目指す。