

(馬場真紀) 論文内容の要旨

主 論 文

The Level of Bone Marrow WT1 Message is a Useful Marker to Differentiate Myelodysplastic Syndromes with Low Blast Percentage from Cytopenia due to Other Reasons

骨髓中の WT1 発現量の測定は、芽球比率の低い骨髓異形成症候群とその他の理由による血球減少症との鑑別に有用である。

馬場真紀、波多智子、対馬秀樹、森沙耶香、佐々木大介、鶴田一人、長谷川寛雄、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、柳原克紀、朝長万左男、上平憲、宮崎泰司
Internal Medicine 54, 445-451, 2015 [7 ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻
(主任指導教員：宮崎泰司教授)

緒 言

骨髓異形成症候群(Myelodysplastic Syndromes : MDS)は、無効造血による血球減少と急性白血病への転化を示す造血器悪性腫瘍の一つである。MDS は、血球減少、芽球比率、血球異形成および染色体異常により診断されるが、他疾患を除外する必要がある。芽球比率が高い症例や典型的な染色体異常を有する症例においては、診断は比較的容易であるが、それらを有しない低リスク MDS の診断は形態的異形成の同定に強く依存するため、しばしば困難である。

Wilms 腫瘍の原因遺伝子である WT1 は急性骨髄性白血病で高発現し、また、MDS においても病期の進展に伴い高発現することが報告されている。

血球減少を示す疾患は MDS 以外にも多種にわたり、MDS、特に低リスク MDS との鑑別は重要であるが、必ずしも容易とはいえない。そこで MDS とその他の様々な理由による血球減少症(cytopenia for various reasons: cytopenia VR)との鑑別において、WT1 の発現量がその一助になりうるかどうかを検討した。

対象と方法

長崎大学病院血液内科において 2009 年から 2013 年の間に血球減少の精査目的に骨髓穿刺を施行した患者を対象とした。

骨髓液を塩化アンモニウムにより溶血させ、PureLink RNA Micro Kit を用いて RNA を抽出し、cDNA を得た。Light Cycler 480 による PCR 法にて WT1 mRNA を定量した。

WT1 mRNA と骨髓芽球比率の相関を求め、ピアソンの相関係数検定を行った。また、MDS のサブグループ間における WT1 mRNA 値の比較をマン・ホイットニー検定にて行った。

結 果

MDS 患者 56 名と cytopenia VR 患者 47 名において骨髓液中の WT1mRNA を定量した。

MDS は、French-American-British (FAB) 分に従って分類し、不応性貧血 (refractory anemia, RA)、環状鉄芽球を有する鉄芽球性貧血 (RA with ring sideroblast, RARS)、および芽球の増加した不応性貧血 (RA with excess blasts, RAEB) がそれぞれ 35 名、1 名、および 20 名であった。染色体は Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) の分類に従い、Good、Intermediate、Poor、および Very poor がそれぞれ 14 名、12 名、6 名および 4 名であった。また、MDS の予後予測スコアリングシステムである IPSS-R では、Very low、Low、Intermediate、High、および Very High がそれぞれ 3%、12%、23%、8% および 10% であった。

骨髓中の WT1 の発現量は、骨髓芽球比率と相関し、芽球が多いほど WT1 発現量が多いことが示された。また、FAB 分類におけるサブグループ間の解析では、RA よりも芽球が多い RAEB において有意に WT1mRNA が高値であった。しかし、染色体による分類と WT1 発現量には、有意な関係は認めなかった。

MDS の予後予測スコアリングシステムである IPSS や改訂 IPSS における予後群との関連をみると、高リスク群では低リスク群に比べ有意に WT1 mRNA が高値であった。

一方、cytopenia VR は再生不良性貧血や特発性血小板減少性紫斑病など非腫瘍性の様々な疾患を含んでいたが、全 MDS と比較し有意に WT1mRNA が低値であった。

Cytopenia VR と MDS-RA はいずれも芽球比率が 5% 未満であるが、RA の方が有意に WT1mRNA の発現が高かった。また、臨床において鑑別が重要である再生不良性貧血と骨髓低形成の MDS を比較すると、後者で有意に WT1mRNA が高値であった。

Received operating characteristics (ROC) 曲線では、MDS と cytopenia VR の鑑別における WT1mRNA の感度および特異度はそれぞれ 76.8%、および 78.7% であった。

考 察

骨髓液中の WT1 発現量は芽球比率と相関し、高リスク MDS において発現量が有意に高く、既報と一致する結果であった。cytopenia VR では、WT1 mRNA が有意に低値であり、芽球が少ない MDS との比較においても有意差を認めた。このことは、WT1 の発現は芽球比率のみでは規定されないことを示唆している。

結 論

骨髓の WT1 mRNA 定量は MDS とその他の血球減少との鑑別において、補助的診断法として有用である。