

## 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の新たな遺伝子変異 -CALR 遺伝子変異-

日本染色体遺伝子検査学会 理事  
公益財団法人 天理よろづ相談所医学研究所  
福塚勝弘

私は、今年度から理事を務めさせて頂き、「標準化精度管理委員」を担当させて頂き、現在まで、標準化精度管理に関して学会として取り組んできている主なものは、染色体遺伝子検査標準化のガイドライン 2010、染色体遺伝子検査の品質保証のための指針第2編の作成、遺伝子検査の基本技術の検討、定期的実施している染色体核型サーベイ等があります。今後、さらにアンケート調査等も交えて進めていきたいと思っておりますのでご協力の程よろしくお願いたします。

さて、今回は標準化に関する事ではなく、オーストリアと英国の研究グループが、2013年12月のN Engl J Med 誌に報告した骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の新たな遺伝子変異である、カルレチキュリン (CALR) 遺伝子変異についてご報告します。CALR は小胞体の分子シャペロンの1つであるカルレチキュリンをコードする遺伝子です。生体内での役割は明らかではありませんが、変異型 CALR を遺伝子導入した細胞株では、STAT5 が活性化され、サイトカイン非依存性の細胞増殖をもたらすことがわかっています。

MPN の遺伝子変異として、すでに JAK2 と MPL 遺伝子変異が知られていました。JAK2 変異は真性多血症 (PV) の 95% 以上、本態性血小板血症 (ET) の約 50%、原発性

骨髄線維症 (PMF) の約 50% に認められます。一方、MPL 変異は ET の 1~3%、PMF の 5~10% に認められます。しかし、残りの 30~40% の症例の遺伝子変異は明らかではありませんでした。オーストリアの Klampfl らは、896 例の MPN 患者の CALR 遺伝子の塩基配列を調べたところ、CALR 遺伝子変異の陽性率は、PV (382 例) では 0%、ET (311 例) では 25%、PMF (203 例) では 35% であったことを報告しました。CALR 変異は、JAK2 変異や MPL 変異と重複することはなく、JAK2 及び MPL 変異とも陰性の ET では 67% に、PMF では 88% に CALR 変異が認められました。CALR 変異陽性例は JAK2 変異陽性例に比べて血栓症のリスクが低く、生存率は高かったとしています。以上の結果から、MPN の約 8 割から 9 割の症例はこれらの 3 つの遺伝子変異の有無によって診断可能となり、さらに予後との関係も明らかになっていくと考えられます。

CALR 変異の解析方法には、high resolution melting analysis や PCR 法を用いた方法が開発されていますが、当研究所では PCR 法とダイレクトシーケンシング法を用いて変異解析を行っています。今後は、次世代シーケンサーが普及するに従って、MPN の遺伝子診断が迅速に行われていくものと期待しています。