

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 坂口大俊

論 文 題 目

Exome sequencing identifies secondary mutations of *SETBP1*  
and *JAK3* in juvenile myelomonocytic leukemia

(エクソーム解析による若年性骨髄単球性白血病における  
2次変異としてのSETBP1およびJAK3遺伝子変異の同定)

論文審査担当者 名古屋大学教授


主 査  
委 員

明 和 健 治   
名古屋大学教授

委 員

中 羽 栄 男   
名古屋大学教授

委 員

志 川 鋼 一   
名古屋大学教授

指 導 教 授

小 島 努 二 

## 論文審査の結果の要旨

若年骨髄単球性白血病(以下、JMML)は、乳幼児期に発症する稀な骨髄異形成症候群/骨髄増殖性疾患である。これまでにRAS シグナル伝達経路に関わる *PTPN11*, *NF1*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL* が相互排他的な原因遺伝子とされているが、約 20%でこれらの遺伝子変異が検出されない。また、病勢の多様性を説明するような遺伝的背景は明らかになっていない。

本研究では、JMML13 例の診断時骨髄検体由来ゲノム(Tumor Sample)と同一症例の末梢血 PHA blast 由来ゲノム(Control Sample)をペアにして、全エクソン解析を行い、Tumor Sample 特異的体細胞遺伝子変異の同定を行った。同定された新規遺伝子と既知の原因遺伝子について、JMML92 例の診断時骨髄検体由来ゲノムを用いてアンプリコン解析を行い、症例毎の変異アレルの出現頻度を同定した。同定された遺伝子変異と臨床経過の相関を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. JMML13 例の全エクソン解析の結果、*SETBP1*, *JAK3*, *SH3BP1* が新規体細胞遺伝子変異として同定された。
2. JMML92 例でアンプリコン解析を行ったところ、*SETBP1* は 7 例で、*JAK3* は 10 例で変異を認めたが、*SH3BP1* 変異例は 1 例のみであった。
3. *SETBP1* 変異は p. D868 から p. G870 の 3 残基に、*JAK3* 変異は PTK ドメインに集中していた。
4. *SETBP1* および *JAK3* 変異は *PTPN11* および *NF1* 変異と重複して検出され、前者のアレル頻度は後者のアレル頻度より低く、Second hit と考えられた。
5. これら Second hit を有す症例は無移植生存率が有意に低かった。

以上のことから *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異は JMML の進展および予後不良に関わることが示唆され、本研究は JMML に対する新規治療薬の標的選択や造血細胞移植を含んだ治療の適否の判断に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。