

# 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 山本 起代子


論 文 題 目


Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice


(AML1/RUNX1遺伝子の機能的な脱制御はBCR-ABLと協調しマウスに慢性骨髄性白血病急性転化様の病態を引き起こす)

論文審査担当者

主 査 委員 名古屋大学教授 志川 鋼 一 

委 員 名古屋大学教授 小 鳥 啓 二 

委 員 名古屋大学教授 高 橋 雅 英 

指 導 教 授 室 原 豊 明 

## 論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病発症の原因遺伝子は BCR-ABL 融合遺伝子である。慢性期の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬の臨床導入後に飛躍的に向上したが、一部は急性期に進行する。急性期では、慢性期と比べて予後不良であるが、急性期への病期進展の分子病態に関しては多くが不明のままである。最近、急性期へ移行した患者において、造血に関与する様々な遺伝子の転写を制御している AML1 遺伝子の異常が報告されている。

ところが、慢性骨髄性白血病急性期の病期進展への寄与については実際に検討されていない。

本研究では、BCR-ABL と変異 AML1 もしくは AML1 野生型を造血前駆細胞に共発現させ、*in vitro* と *in vivo* での機能解析を通して AML1 遺伝子機能の脱制御が慢性骨髄性白血病急性期の病態に寄与しうるかどうかを検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. AML1 遺伝子の過剰発現は BCR-ABL 融合遺伝子と協調することにより、癌遺伝子として働き、病期進展に関与するのではないかと考えられた。
2. 急性期の患者で認められた変異 AML1 の転写活性化能は変異部位により異なっていた。すべての AML1 遺伝子変異が一様に病期進展に関わるのではなく、アミノ酸変異の僅かな違いが病態の差に関与することが示唆された。
3. AML1 遺伝子異常だけでなく、複数の遺伝子異常が急性期への病期進展に関与している可能性もあるため、他の遺伝子異常との関わりを調べることにより、さらに急性期の病態が明らかになる可能性があると考えられた。

本研究は、AML1 遺伝子機能の脱制御が慢性骨髄性白血病急性期の病態へ寄与する可能性を明らかにし、病期進展へのメカニズムの解明のため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。