

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 土居崎 小夜子

論 文 題 目

Somatic mosaicism for oncogenic *NRAS* mutations in juvenile myelomonocytic leukemia

(若年性骨髄単球性白血病における *NRAS* 変異の体細胞モザイク)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 阿 部 健 治 

名古屋大学教授

委 員 中 村 栄 男 

名古屋大学教授

委 員 志 川 剛 一 

名古屋大学教授

指 導 教 授 小 島 務 二 

## 論文審査の結果の要旨

若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile myelomonocytic leukemia ; JMML) は、年少児に発症する稀な骨髄異形成症候群/骨髄異常増殖症の一病型である。JMML の 70% の症例では、GM-CSF シグナル伝達系に関与する遺伝子である *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *NF1*, *CBL* の体細胞変異を認める。「体細胞モザイク」は、一個の受精卵に起源をもちながら遺伝的に異なる細胞系列が、一個体の中に共存している状態と定義される。これまで癌遺伝子を含む多くの遺伝子変異の体細胞モザイクが様々な疾患で報告されているが、JMML における体細胞モザイク症例の報告はない。今回我々は、2 例の JMML 患者で *NRAS* 体細胞モザイク (G12D, G12S) を証明した。

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. 体細胞モザイクの証明のために、ダイレクトシーケンス法、パイロシーケンス法、TA クローニング法を行った。ダイレクトシーケンス法では、骨髄由来単核球で、*NRAS*G12D 変異 (症例 1) と *NRAS*G12S 変異 (症例 2) を認めた。患者の口腔粘膜や爪では、同じ変異が単核球より低い signal で検出された。患者の両親および同胞の末梢血由来単核球では変異アリルは検出されなかった。パイロシーケンス法での定量的変異解析では、組織により変異アリルの頻度が異なった。さらに、症例 1 では、爪 PCR 産物のクローニングで、15 クローン中 4 クローンに変異アリルを認めた。
2. 造血細胞において RAS は、細胞膜上の各種サイトカイン受容体や抗原受容体から生存・増殖・分化のシグナルを細胞内へと伝達する分子スイッチとして機能している。CBL は RAS 経路の抑制系で、ユビキチンリガーゼとして働く。
3. JMML は、造血幹細胞移植が唯一の根治的治療とされている予後不良の疾患であるが、以下に示す症例では、自然軽快することが報告されている。① *PTPN11* の germline mutation をもつ Noonan 症候群での JMML 類似病変、② RAS の somatic mutation をもつ JMML、③ *CBL* の germline mutation をもつ JMML。
4. 今回の 2 症例は、造血幹細胞移植なしで長期に生存しているため、RAS 変異の体細胞モザイクをもつ JMML 患者では緩徐な臨床経過をたどる可能性が示唆された。

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

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	土居崎 小夜子
試験担当者	主査	副査	指導教授	小島 啓二
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 体細胞モザイクの証明について</li> <li>2. RAS , CBL の遺伝子産物の造血細胞における機能について</li> <li>3. 自然軽快する若年性骨髄性白血病について</li> <li>4. JMML における RAS 変異の体細胞モザイクの意義について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				