

別紙1-1

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 若松 学

論 文 題 目

Detection of subclonal *SETBP1* and *JAK3* mutations in juvenile myelomonocytic leukemia using droplet digital PCR

(若年性骨髄単球性白血病におけるサブクローナルな*SETBP1*および*JAK3*遺伝子変異のデジタルPCRによる検出)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 秋山真志
名古屋大学教授

委員 内田広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋義行

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)の一部で認められる、*SETBP1* p.D868N と *JAK3* p.R657Q のホットスポット変異を、デジタル PCR(droplet digital PCR: ddPCR)を用いて評価した。結果、ddPCR 法を用いて検出した 24 個の *SETBP1* と *JAK3* 遺伝子変異のうち、9 個(37.5%)は、従来型の deep sequencing 法では同定することができない、遺伝子アリル頻度 (Variant allele frequency: VAF) が 1%未満の遺伝子変異であった。JMML 患者を各変異の VAF に応じて 3 グループに分類し、これらの低い VAF の *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異が臨床転帰に与える影響を評価した。VAF1%未満の変異のみを持つ患者 (Minor 群, n=5)は、少なくとも 1 つの遺伝子が VAF1%以上を持つ患者 (Major 群, n=14) と同様に、両変異を持たない患者 (Wildtype 群, n=85) と比較し、有意に予後不良であることが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ddPCR 法を用いて、1%未満のサブクローナルな *JAK3* 遺伝子変異を有する JMML 症例 (UPN8) を用いて、経時的に評価を行った。UPN8 は、*PTPN11* 遺伝子変異に加えて *JAK3* 遺伝子変異を認める症例で、JMML に対する根治的治療として造血細胞移植を実施した。造血細胞移植後に、治療前に認めたサブクローナルな *JAK3* 遺伝子変異が検出感度未満 (<0.05%) となったことを確認した。この方法を用いることで、治療前後の微小な残存病変を評価できる可能性がある。
2. *SETBP1* 遺伝子変異と *JAK3* 遺伝子変異を同時に認める症例において、コロニー形成アッセイを行い、両変異が同一クローン内で獲得されることが示唆された。すなわち、両方の遺伝子変異を持つサブクローンが正の選択を受けた可能性がある。成人期の骨髄増殖性疾患では、*JAK2* と *TET2* 遺伝子の体細胞変異を獲得する順序が、臨床的特徴、生物学的性質、およびクローン進化と関連することが報告されているが、JMML において *SETBP1* と *JAK3* 遺伝子変異の獲得順序と臨床転帰の関連性についてはさらなる検証が必要である。
3. ddPCR 法で検出したサブクローナルな *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異は、既報の予後因子と強い相関関係を認めた。極めて低い VAF の *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異を検出する場合に、ddPCR 法を用いて JMML に対するリスク層別化を行い、治療法を選択することは有用であると考えられる。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	若松 学
試験担当者	主査 木村 宏 副査 ₁ 秋山真志 副査 ₂ 内田広夫 指導教授 高橋義行			
(試験の結果の要旨)				
<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">1. ddPCR法を用いて検出したサブクローナル変異は、治療経過で変化するか2. <i>SETBP1</i>遺伝子変異と<i>JAK3</i>遺伝子変異を同時に認める意義について3. ddPCR法を用いて、若年性骨髄単球性白血病に対するリスク層別化し、治療法を選択することは有用であるか <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>				