

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 山森 彩子

論 文 題 目

Germline and somatic *RUNX1* variants in a pediatric bone marrow failure cohort

(小児骨髄不全コホートにおける生殖細胞系列と体細胞系列の *RUNX1* バリエント)

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

別紙 1 - 2

今回、小児骨髄不全 (BMF) 患者における *RUNX1* 変異の臨床的意義を明らかにするため、2013 年 12 月から 2019 年 5 月の間に小児 BMF コホート 324 人のうち、targeted capture sequencing で *RUNX1* 変異を確認した患者 9 人について、臨床情報、血液学的形態および Sanger 法、全エクソーム解析による遺伝子情報を評価した。小児 BMF コホート 324 人中 9 人 (2.8%) に *RUNX1* 変異を認め、7 人が生殖細胞変異、2 人が体細胞変異であると同定した。診断時年齢中央値は 8 ヶ月 (0~10 歳)、診断時血小板数中央値は $36.0 \times 10^9/L$ ($5.0 \sim 92.0 \times 10^9/L$) であり、悪性転化を T 細胞リンパ芽球性リンパ腫に進行した生殖細胞変異の 1 人、骨髄異形成症候群に進行した体細胞変異の 2 人に認めた。血液学的形態評価を行った 5 人 (生殖細胞変異 4 人、体細胞変異 1 人) に巨核球の異形成を共通して認め、この知見を文献調査から抽出した生殖細胞変異の患者 13 人 (小児 5 人、成人 8 人) でも確認した。この結果、小児 BMF 患者の鑑別診断における、*RUNX1* 変異の生殖細胞変異と体細胞変異を遺伝子解析で鑑別する重要性と、新生児期発症の血小板減少症における *RUNX1* を含めた遺伝子解析と長期予後を評価する必要性を明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *RUNX1* 変異は成人骨髄異形成症候群 (MDS) に 10% 程度認められ、治療関連 MDS に 20% 認められる変異であり、高齢者の MDS にとって主要な変異である。*RUNX1* 変異の生殖細胞変異は血小板減少および血小板機能異常を主に認め、血小板の前駆細胞の巨核球/赤芽球前駆細胞に変異が入ると考えられているが、近年、造血幹細胞の非常に未熟な段階で変異が入りうることも報告されている。
2. 本研究結果では truncating 変異が多かったが、*RUNX1* 変異は truncating 変異より missense 変異が多い。ClinVar に 2021 年 7 月までに 801 変異が登録されており、一塩基多型は 682 変異のうち missense 変異は 351 変異と多数であった。
3. 今回、本研究で血球形態異常に着目した理由としては、これまでに生殖細胞変異の *RUNX1* 変異症例で巨核球の形態異常の報告が少数ながら確認されたことから、本研究の小児症例で共通した結果が得られるかどうか検討を行った。実際に共通した結果が得られたことから、文献調査を行い、普遍的な知見であるか検証を行った。

本研究は、小児骨髄不全症における *RUNX1* 変異の鑑別を行ったことで、重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	山森 彩子
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. 成人血液疾患での<i>RUNX1</i>変異の頻度と変異が入る細胞について2. <i>RUNX1</i>の変異におけるtruncating変異の比率について3. 骨髄の血球形態異常に着目した理由について <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>				