

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 木原里香

論 文 題 目

Comprehensive analysis of genetic alterations and
their prognostic impacts in adult acute myeloid
leukemia patients


(成人急性骨髄性白血病における包括的な遺伝子変異解
析と予後に与える影響)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

松下 正 

委員

名古屋大学教授

安藤 雄一 

委員

名古屋大学教授

若井 建志 

指導教授

名古屋大学教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨

今回、成人急性骨髄性白血病（AML）197例において51遺伝子において変異解析を行い、44遺伝子に505変異を同定した。症例の10%以上に変異を認められたのは、*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, *KIT*の5遺伝子のみであった。Class I変異、Class II変異、エピジェネティック修飾因子の遺伝子変異は高頻度に認め、しばしば重複して存在することから、協調してAMLの病態に関与していることが示唆された。*TP53*変異、*MLL*-PTD変異、core binding factor (CBF) 白血病以外、*RUNX1*変異が、全生存期間に対して独立した予後不良因子として抽出された。*DNMT3A*, *MLL*-PTD, *TP53*変異の有無により European leukemiaNet の提唱したリスク分類のさらなる層別化が可能であった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 寛解導入療法、地固め療法における治療群の割り付けにあたっては、染色体の結果とは関係なく、無作為割付が行なわれている。
2. *FLT3*変異が独立した予後不良因子とならなかった原因として、独立した予後不良因子として抽出された*MLL*-PTDと有意に重複して存在したことが影響していると考えられる。*FLT3*-ITD変異を有するAMLに関して第一寛解期に同種造血幹細胞移植を行うことで、予後の改善を図ることが可能であるか、現在日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）における臨床試験が進行中である。また、治療標的として、*FLT3*阻害剤の開発も進められている。
3. 今回のコホートでは同種造血幹細胞移植の実施による打ち切りを行わずにOSで層別化しており、予後予測因子候補と推測している。しかし、同種造血幹細胞移植の実施の有無や実施時期についても考慮して、検討する必要がある。今回のコホートでは十分な症例数を有さないため、現在、より大規模なコホートで前方視的に解析中である。
4. *TP53*変異を有するAMLはこれまでの報告と同様、予後が極めて不良であったため、今回の予後予測モデルにおいて、最も予後不良群としたところ、さらなる層別化が可能であった。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	木原里香
試験担当者	主査	松本 正	安藤 雄一	若井 建志
	指導教授	清 井 仁		
<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"> 1. 治療群の割り付けにあたり、染色体リスク群は考慮されているのか 2. <i>FLT3</i>変異が独立した予後不良因子とならなかった理由とその臨床的な意義について 3. 遺伝子変異を予後因子として検討しているが、予測因子としての位置付けについて 4. <i>TP53</i>変異を有するAMLを最も予後不良群とした場合の予後層別化について <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、血液・腫瘍内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>				