

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 山下 友加

論 文 題 目

IKZF1 and *CRLF2* Gene Alterations Correlate With Poor Prognosis in Japanese *BCR-ABL1*-Negative High-Risk B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia

(*IKZF1*と*CRLF2*遺伝子異常は日本人における高リスク*BCR-ABL1*陰性B細胞性急性リンパ性白血病において予後不良と相関する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

大野 欽司 

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

高橋 隆 

指導教授

名古屋大学教授

岡島 徹也 

論文審査の結果の要旨

本邦の小児B細胞性急性リンパ性白血病(BCP-ALL)における *IKZF1*, *CRLF2*, *JAK2* 遺伝子異常の頻度とその臨床的意義について検討を行った。194例の初発時骨髄・末梢血を用いて遺伝子解析を行ったところ、*IKZF1*欠失は12%、*CRLF2*高発現は11%で認められ、欧米の報告と差は認められなかった。しかし *JAK2* 変異は1%と頻度が低いことが明らかになった。生存解析の結果、*IKZF1*・*CRLF2* 異常群はそれぞれ有意に予後不良であった。しかし高リスク群であっても異常なし群では低リスク群と差は認められないことが示された。以上の結果より、本邦においても初発時の *IKZF1*・*CRLF2* 遺伝子異常が予後予測マーカーとして有用であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *CRLF2*の高発現の機序は、*Igh*領域や *P2RY8* 遺伝子のプロモーター部位との転座による転写の活性化や遺伝子の増幅が知られている。しかし、これらの融合遺伝子は *CRLF2*高発現の約半数でしか認められず、それ以外の原因については不明である。高発現の基準については、過去の報告を参考に全体の発現量の中央値の10倍を基準値としたが、多数例での検討が必要であると考ええる。また、コホートによっては *CRLF2*の発現量は予後と相関しないとの報告もあり、*CRLF2*の予後因子としての意義は今後検討の余地があると考ええる。
2. 3. *IKZF1*欠失はもともとSNPアレイによるDNAの欠失領域の同定により明らかにされ、*Ik6*(Δ 4-7)を中心に様々な欠失のパターンが知られている。その多くはDNA結合ドメインであるzinc fingerドメインを欠き、ドミナントネガティブに作用することで、転写因子としての働きが阻害され、腫瘍化や薬剤耐性に寄与すると考えられている。また免疫染色により *IKZF1*の産物であるIKAROSは、正常では核にいくつかの点状に局在するが、変異例では細胞質に局在することが示されている。全エクソンをヘテロで欠失している例については悪性化の機序は不明だが、ドミナントネガティブ型の欠失例と予後に差はないという報告もあり、発現量の低下が影響している可能性が考えられる。また、*IKZF1*欠失例ではキナーゼの変異も多く観察されるなど、他の変異との組み合わせが重要であるかも知れない。*IKZF1*の塩基変異も数%で認められることが報告されているが、本研究では、臨床応用を考え簡便で安価な方法としてMLPA法を採用し、サロゲートマーカーとしての有用性を示した。今後は次世代シーケンサー等を用いた新たな解析法を開発し、全ての変異を簡便に検出することを考えている。

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	山下 友加
試験担当者		主 査	大野 欽也 岡島 徹也 高橋 隆	
		指導教授	岡島 徹也	

(試験の結果の要旨)

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。

- 1. *CRLF2*遺伝子高発現の原因と基準について
- 2. *IKZF1*遺伝子異常の検出方法について
- 3. *IKZF1*遺伝子異常群が予後不良となるメカニズムについて

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、分子細胞化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。