

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 関 屋 由 子

論 文 題 目


Clinical utility of next-generation sequencing-based minimal residual disease in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia

(小児急性リンパ性白血病における次世代シーケンスを用いた微小残存病変の臨床的意義)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

壺 井 仁 

名古屋大学教授

委員

中 羽 篤 男 

名古屋大学教授

委員

門 松 定 治 

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

今回、小児急性リンパ性白血病（ALL）における、微小残存病変（MRD）を、より高感度な測定法である次世代シーケンサー（NGS）を用いて測定し、臨床的な意義を検討した。NGSによるMRD測定は従来の方法（感度 10^{-4} ）よりも高い感度（ 10^{-6} ）で微小残存病変の測定が可能であり、この方法で72人の小児ALL患者の治療開始後33日、80日、4～5か月後、治療終了時の4時点について、計232検体を解析した。治療後80日、4～5か月後、治療終了時におけるMRDが、強く予後を予測することを明らかにした。この検査法を用いて、小児ALL患者の再発リスクを推定し、それに見合った適切な強さの治療を行うことで、治療成績がさらに高ま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. 再発時検体の得られた15例でclonal evolutionを評価した。2例で診断時、治療経過中に認められなかったCDR3配列を再発時に認め、1例で診断時に微小に認められたCDR3配列が、治療経過中には検出されず、再発時に増加したことを認めた。診断時の腫瘍特異的CDR3配列が再発時に認められなかった例は1例であった。従来の方法では評価が困難であったclonal evolutionについて今回のMRD測定法では詳細な評価が可能であることを示した。
2. 測定した4ポイント全てでMRD陰性の再発症例を1例認めた。MRDが検出できなかった理由として、*IgH*以外のMRDが検討されていないことがあげられた。B-ALLにおいてMRDのターゲットとして利用可能なT細胞受容体遺伝子（TCR）を用いることで、MRDのターゲットを増やし、より予後予測の精度が上がると考えられ、現在、さらなる研究を進めている。
3. MRD陽性例（MRD中間リスク群 26例）で再発の有無により、年齢、性別、プレドニゾロンへの反応性、初診時白血球数の比較を行ったが明らかな差異を認めなかった。より精度の高い予後予測を行うためには、新たな融合遺伝子の解析や、薬剤感受性の遺伝素因の解明など多元的な解析を行うことが必要である。
4. 今回の研究において、健常人の単核球細胞100万個に対し、既存の白血病細胞株より得た白血病細胞1個を加えたサンプルを作成し、このサンプルから抽出したDNAを用いて腫瘍特異的CDR3配列をNGSで解析し、MRDが 10^{-6} の感度で検出できることを確認した。

本研究はNGSを用いたMRD測定が臨床的に小児B-ALLの予後を改善しうることを示唆した。

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	関屋由子
試験担当者	主査	清井 仁	相澤 勇	阿部 建治
	指導教授	高橋 義行		

(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. 再発時における腫瘍特異的CDR3配列のClonal evolutionについて
2. 測定したすべての時点でMRDが陰性で再発した症例の考察について
3. MRD陽性にもかかわらず再発していない症例に関する考察について
4. MRD検出感度について

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、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。