

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 西山 誉大

論 文 題 目

Mutation analysis of therapy-related myeloid neoplasms

(治療関連骨髄性腫瘍における遺伝子変異解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉

名古屋大学教授



委員

山下 也

名古屋大学教授



委員

中村 栄男

名古屋大学教授



指導教授

清井 仁



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、治療関連骨髄性腫瘍 (t-MN) の分子異常解析を実施するとともに、一次腫瘍に遡って、両者の発症に共通する分子異常の有無について検討した。13 例の t-MN 腫瘍細胞より抽出した DNA を用いて造血器腫瘍で高頻度に認められる 54 遺伝子について変異解析を行った。さらに 3 例については、一次腫瘍、正常細胞より抽出した DNA も併せて、エクソーム解析を行い、遺伝子変異の推移を検討した。その結果、t-MN では、初発未治療の急性骨髄性白血病(AML)や骨髄異形成症候群(MDS)と異なり、TP53 遺伝子やエピジェネティクス関連遺伝子の変異が高頻度に認められた。また、悪性リンパ腫の治療後に t-MN を発症した 2 例において、一次性腫瘍と二次性腫瘍に共通する遺伝子変異としてそれぞれ TET2、C-MYB 変異の存在が同定され、造血器腫瘍の発症基盤となる Initiating 変異の可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. エクソーム解析を行った症例は全例アルキル化剤による治療後発症していた。t-MN におけるエクソン領域の一塩基変異を解析した結果、3 例でそれぞれ A:T から C:G、G:C から T:A、G:C から A:T が最も多く、アルキル化剤使用後に高頻度に発生する一塩基変異は G:C から A:T と報告されているが、今回使用した化学療法による一塩基変異に一定の傾向は得られなかった。
2. MDS の発症において、p16 などががん抑制遺伝子のプロモーター領域のメチル化が報告されている。今回解析対象となった t-MN の全例に施行したターゲットシーケンスでは p16 の遺伝子変異は認められなかったが、エピジェネティクス関連遺伝子の変異が高頻度に認められた。このことから、t-MN においても p16 など、がん抑制遺伝子にエピゲノム変化が生じている可能性が示唆された。
3. 今回、ゲノム解析にはイルミナシーケンサーを用いてショートリードからの構造変化を検出した。上記では 1kbp を超えてブリッジ PCR がかかることはほとんどないとされており、仮に数百 bp を超える挿入があった場合は検出できていない可能性があると考えられる。しかしながら、t-MN の発症においては化学療法後に生じる転座や一塩基変異が問題となるため、それらの構造変化については十分に解析されていた。

本研究は、t-MN の発症機序を解明する上で、重要な知見を提供した。

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	西山 誉大
試験担当者	主査 豊岡 伸成 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"> <li>1. t-MNの遺伝子変異と使用された化学療法の関連性について</li> <li>2. t-MNにおけるp16の関与について</li> <li>3. 次世代シーケンサーの遺伝子変異検出の限界・問題点について</li> </ol> <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>				