

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 川島 直実

論 文 題 目


Clinical significance of *ASXL2* and *ZBTB7A* mutations and C-terminally truncated *RUNX1-RUNX1T1* expression in AML patients with t(8;21) enrolled in the JALSG AML201 study

(JALSG AML201研究に登録されたt(8;21)陽性急性骨髄性白血病患者における*ASXL2*、*ZBTB7A*遺伝子変異とC末端欠損*RUNX1-RUNX1T1*発現の臨床的意義)

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

高橋 義行 


名古屋大学教授

委員

松下 正 

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、本邦の CBF-AML 患者における *ASXL2* 遺伝子、*ZBTB7A* 遺伝子の変異解析および *AE9a* 転写産物の定量解析を行い、これらの臨床的意義について検討した。*ASXL2*、*ZBTB7A* 遺伝子変異は t(8;21)陽性 AML で高頻度に認め、inv(16)陽性 AML では認められず、t(8;21)陽性 AML の病態に関与している可能性が示唆された。本研究では、*ASXL2* 変異、*ZBTB7A* 変異、*AE9a* 高発現ともに予後には有意な影響を及ぼさなかった。また、本研究では *AE9a* 高発現とコヒーシ複合体遺伝子変異と関連が示唆された。コヒーシ複合体の機能喪失が *RUNX1-RUNX1T1* 転写産物の C 末端欠損、すなわち *AE9a* の高発現をきたし t(8;21)陽性 AML の白血病化に関与している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. *ASXL2* はヒストンのメチル化を調節するクロマチン制御因子の一つであり、マウスモデルにおいてこの遺伝子の欠失により、骨髄 HSC が増加し、白血病化による生存期間の短縮が報告されている。*ZBTB7A* 遺伝子は N 末端に BTB ドメイン、C 末端に zinc finger ドメインを有する転写因子である。BTB ドメインでは NCoR、SMRT などの co-repressor と結合し転写を抑制し、zinc finger ドメインでは BCL6 や p53 を介した細胞周期、アポトーシスに関わる転写調節が行われており、変異によりこれらのドメインの機能喪失が転写調節を障害すると考えられる。
2. *ASXL2* 変異は、現状最も大規模なコホートで解析された成人 t(8;21)陽性 AML 204 例を対象としたドイツの報告では、野生型と比較して無病再発率、再発率、全生存率に有意な影響を及ぼさなかった。また、本邦では小児 t(8;21)陽性 AML 患者 25 例の報告があるが、この研究においても *ASXL2* 変異陽性は予後に影響しなかった。*ZBTB7A* 変異もまたドイツのグループから t(8;21)陽性 AML では全生存、無病再発生存に有意な影響を及ぼさなかったが、染色体正常核型 AML 215 例においては *ZBTB7A* 高発現群で全生存が有意に上昇したとの報告がある。
3. CBF-AML は融合蛋白 RUNX1-RUNX1T1 および CBFβ-MYH11 の存在のみでは白血病化をきたさないため、経時的に獲得される付加的遺伝子変異を解析することで、CBF-AML の発症ならびに難治性獲得の機序を解明できる可能性がある。再発 CBF-AML 患者の初発時、寛解期、再発時骨髄検体を用いて網羅的遺伝子解析を行い比較することで、難治性に関与した因子を探索できると考える。

本研究は、t(8;21)陽性 AML の病態を解明する上で、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	川島 直実		
試験担当者	主査	木村 宏		副査 ₁	高橋 義行	
	副査 ₂	松本 正		指導教授	清井 仁	
(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. <i>ASXL2</i>遺伝子、<i>ZBTB7A</i>遺伝子の機能について 2. 海外コホートで報告されている<i>ASXL2</i>遺伝子、<i>ZBTB7A</i>遺伝子変異と予後との関連について 3. 難治性CBF-AMLの病態を探索する方法・今後の展望について <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>						