

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 村上 典寛

論 文 題 目

Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia

(若年性骨髄単球性白血病に対する網羅的遺伝子解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村



名古屋大学教授

委員

西 川

博 嘉



名古屋大学教授

委員

内 田 弘 夫



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

別紙 1-2

今回、150例の若年性骨髄単球性白血病 (JMML) の患者検体を用いて全エクソームシーケンス、RNA シーケンス、メチル化アレイによる統合的遺伝子解析を施行した。網羅的 DNA メチル化解析の結果、DNA の高メチル化が JMML の新たな予後不良因子であることを同定し、JMML 患者が異なる生物学的、臨床的特徴を有する二群に分類されることを示した。また RNA シーケンスの結果、チロシンキナーゼ関連融合遺伝子が JMML 発症に関与することを同定し、またチロシンキナーゼ阻害薬を用いた標的治療の有効性を示した。これらの研究結果は JMML の治療成績の改善および、将来的な層別化治療の開発に寄与すると考えられた。

本研究に対し以下の点を議論した。

- 1.患者由来の *RANBP2-ALK* 融合遺伝子陽性 JMML 細胞を、クリゾチニブを段階希釈したメソカルト培地で 14 日間培養し (colony formation assay)、2 週間後の GM コロニー数を評価した。
- 2.予後不良群と報告されている *PTPN11*・*NF1* 変異陽性症例は、診断時高年齢、血小板低値などの臨床的な予後不良因子を高頻度に認める。一方で予後良好群と報告されている *CBL* 変異陽性症例は、臨床的な予後不良因子をほとんど合併しない。*NRAS*・*KRAS* 変異陽性症例に関しては、臨床所見との特徴的な相関は同定できなかった。
- 3.*RAS* 変異陰性症例をメチル化解析、発現解析等を用いてさらなる分類を試みたが、残念ながら特徴的なサブグループを同定することはできなかった。
- 4.今回の研究で NGS を用いて druggable な遺伝子変異を適切にスクリーニングする方法、および colony formation assay によって患者検体を使用し、候補となる分子標的薬の効果を *in vitro* で適切に評価する方法を確立することができた。今後も同様の戦略で新たな分子標的治療の開発を進めていく予定である。

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	村 上 典 寛
試験担当者	主査	木 村 宏	副査 <sub>1</sub>	西 川 博 喜
	副査 <sub>2</sub>	内 田 広 夫	指導教授	高 橋 義 行
(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"> <li>1. In vitroでのクリゾチニブの抗腫瘍効果の評価方法について</li> <li>2. RAS変異の種類と臨床所見の関連について</li> <li>3. RAS変異陰性例のさらなる分類について</li> <li>4. 今後の分子標的治療の開発について</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、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。</p>				