

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 原田 靖彦

論 文 題 目


Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study

(日本成人白血病治療共同研究グループ AML201 試験において治療された急性骨髄性白血病患者における、分子病態による ELN2017 リスク層別化に基づく予後解析)

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

山下 正 

名古屋大学教授

委員

中村 孝男 

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

本研究では、JALSG AML201 試験に登録され、網羅的遺伝子変異解析が行われた 197 例を対象に、ELN-2017、ELN-2010、ならびに refined MRC に基づいたリスク層別化を行い、その有効性を検討した。ELN-2017 では予後に関する有意な層別化が可能であったが、予後良好群と分類された *FLT3*-ITD 変異低アレル比かつ *NPM1* 変異例は、他の予後良好群と比較し有意に予後が不良であった。また *FLT3*-ITD アレル比は予後層別化因子とはならなかった。さらに多変量解析により *MLL*-PTD 変異ならびに *DNMT3A* 変異が生存に関する独立した予後不良因子として抽出された。ELN-2017 は日本人 AML においても有用と考えられたが、これらの問題点を踏まえ、日本人 AML により適した独自のリスク層別化システムの構築が必要である。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究においては寛解導入療法としてアンスラサイクリン+シタラビン療法を、地固め療法として 4 コースの多剤併用療法または高容量シタラビン療法を、プロトコール治療として実施している。現在の本邦における AML 治療との違いとして、CBF-AML に対して優先的に地固め療法として高容量シタラビン療法を行っている他、造血幹細胞移植に関する成績の改善を考慮すると、現在の方が本研究における成績より優れている可能性が高いと考えられた。
2. *FLT3*-ITD 変異を有する白血病細胞においては、*FLT3* および JAK-STAT 経路をはじめとする下流のシグナルが恒常的に活性化されることで細胞増殖ならびに白血病細胞数の増加と相関している。*FLT3*-ITD 高アレル比は、変異を有する白血病細胞が支配的クローンとなっていることを意味しており、他の遺伝子変異の合併頻度が高くなることで治療抵抗性となることが予想される。しかし、今後 *FLT3* 阻害剤の開発により、*FLT3*-ITD 高アレル比は予後不良ではなくなる可能性が考えられる。
3. ELN-2017 の背景となった欧米のコホートにおける *FLT3*-ITD アレル比の中央値は 0.50 に対し、本研究のコホートにおける中央値は 0.29 であった。両者における *FLT3*-ITD 変異の頻度、および合併する遺伝子変異として知られている *NPM1* 変異、*DNMT3A* 変異の頻度は両コホート共に同程度であった。この差異に関して、人種間の違いも含めて検討を継続する必要がある。
4. 欧米と本邦における AML 治療内容および成績の差異は大きく乖離するものではない。一方で本邦のコホートにおいて、*DNMT3A* や *MLL*-PTD が独立した予後不良因子として挙げられていることを踏まえ、本邦に即した予後予測システムを確立していく必要がある。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するのに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	原田 靖彦
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	松本 正
	副査 ₂	中村 孝男	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. 本研究ならびに現状における治療成績の差異について2. <i>FLT3</i>-ITD高アレル比が予後不良因子と関連する機序について3. <i>FLT3</i>-ITDアレル比の日本人ならびに欧米コホートにおける差異について4. ELN-2017を日本人AMLに適用する妥当性について <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>				