

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 谷口 理恵子

論 文 題 目

Comprehensive genetic analysis of donor cell derived leukemia with  
*KMT2A* rearrangement

(*KMT2A*再構成を有するドナー細胞由来白血病の網羅的遺伝子解析)

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 樹 嘉



名古屋大学教授

委員

内田 広夫



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

今回、小児不応性貧血に対する同種骨髄移植後に *KMT2A* 再構成を有するドナー細胞由来白血病 (Donor cell derived leukemia; DCL) を発症した患者において網羅的遺伝子解析を行った。結果として、患者とドナーのいずれにおいても白血病素因となりうる胚細胞変異は検出されなかった。DCL 細胞については、*KMT2A-MLLT10* 融合遺伝子と、関連する融合遺伝子の他には体細胞変異は検出されなかった。また、移植時のドナーの骨髄血において、*KMT2A-MLLT10* 融合遺伝子は検出されなかった。今回検討した DCL においては、移植されたドナー細胞が患者の骨髄中で *KMT2A* 遺伝子再構成を新たに生じ、白血病を発症したと考えられた。これは、これまでの報告における DCL とは異なる機序であり、DCL の新たな発症機序として提唱されるものであ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. ヨーロッパからの報告では、34 人の DCL 患者と対象患者 67 人とを比較した結果、以下の 3 つの因子が DCL 発症のリスクと関連していた。3 つの因子とは、移植後 100 日以内の増殖因子の使用、生体内における T 細胞除去、複数回の同種移植であった。この結果から、繰り返すストレスや免疫監視機能の減弱が DCL 発症に関連していることが示唆された。今回検討した症例においては、移植後 100 日以内に増殖因子を使用していた。また、移植前処置に生体内 T 細胞除去は含まれていなかったが、小児不応性貧血診断時に、抗胸腺グロブリンとシクロスポリンによる免疫抑制療法を施行していた。これらの環境要因が DCL 発症に関連した可能性が考えられた。
2. *KMT2A* は、ヒストン H3K4 のメチル化に関連するメチルトランスフェラーゼであり、*HoxA* 群遺伝子等の転写を制御することで、造血器細胞の分化に関わることが報告されている。
3. *KMT2A-MLLT10* 等の主要な *KMT2A* 癒合蛋白は、*KMT2A* が制御する *HoxA* 群の遺伝子のヒストン修飾を変化させることで遺伝子発現に影響を及ぼし、白血病を誘発することが報告されている。

本研究は、DCL 発症の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	谷口 理恵子
試験担当者	主査	木 村 宏		副査 <sub>1</sub>
	副査 <sub>2</sub>	内 田 広 夫		指導教授
				西 川 博 之  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. ドナー細胞由来白血病の環境因子に関して</li> <li>2. <i>KMT2A</i>遺伝子の機能に関して</li> <li>3. <i>KMT2A-MLLT10</i>融合遺伝子の機能に関して</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>				