

京都大学	博士（医学）	氏名	徳舛麻友
論文題目	<p>Adverse prognostic impact of <i>KIT</i> mutations in childhood CBF-AML: the results of the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group AML-05 trial</p> <p>(小児 CBF-AML における <i>KIT</i> 変異は予後への悪影響がある：日本小児白血病リンパ腫研究グループ AML-05 研究結果)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>Core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) は、t(8;21) または inv(16)/t(16;16) の染色体異常を持つ、小児では最も頻度の高い AML である。その予後は一般的に良好とされるが、日本小児白血病リンパ腫研究グループ AML-05 研究では、3 年累積再発率が 29.9% と高く、これら再発症例におけるリスク因子の解明が求められている。Ⅲ型受容体型チロシンキナーゼである <i>KIT</i> は、細胞の生存や遊走、増殖に関与し、成人 CBF-AML において <i>KIT</i> 変異が予後不良因子となることが報告されている。小児 CBF-AML では、<i>KIT</i> 変異と予後との相関における過去の研究結果は一致しておらず、また研究ごとに解析対象の染色体異常や <i>KIT</i> エクソン部位が異なっている。このため、小児 CBF-AML の予後と <i>KIT</i> 変異との関連性はまだ明らかになっていない。</p> <p>本研究の目的は、国内大規模研究により、t(8;21) と inv(16)/t(16;16) 症例を合わせた全小児 CBF-AML を対象とし、<i>KIT</i> 変異好発部位の全領域を解析した上で、変異と予後との関連性を明らかにすることである。方法として、解析可能であった国内 CBF-AML 患者 138 症例の診断時骨髄検体から cDNA を作成し、<i>KIT</i> 変異好発部位のダイレクトシーケンシングを行った。同定した変異の部位ごとに、3 年の無症候生存率・全生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、ログランク検定で差を比較した。さらに、3 年累積再発率を算出し、グレイ検定で差を比較した。対象となった t(8;21) 107 例中 46 例 (43.0%)、inv(16)/t(16;16) 31 例中 12 例 (38.7%) で <i>KIT</i> 変異が検出され、統計解析の結果、CBF-AML 全体で、<i>KIT</i> 変異陽性例は <i>KIT</i> 変異陰性例に比べ有意に無症候生存率が低く (3 年無症候生存率: 58% vs 75%, $P=0.029$)、累積再発率が高かった (3 年累積再発率: 38% vs 20%, $P=0.024$)。全生存率には有意差を認めなかった。各々の染色体異常ごとに解析したところ、t(8;21) 症例において、<i>KIT</i> 変異陽性例は <i>KIT</i> 変異陰性例に比べ無症候生存率が有意に低く (3 年無症候生存率: 56% vs 75%, $P=0.037$)、この差はエクソン 17 変異陽性例 (23 例) において顕著であった (3 年無症候生存率: 49% vs 75%, $P=0.012$, Bonferroni-adjusted $P=0.048$)。累積再発率はエクソン 8、17 変異陽性例において高かったが、有意差には至らなかった。さらに、成人 t(8;21) CBF-AML の予後不良変異とされるエクソン 17 の D816 変異陽性例 (14 例) の予後は極めて不良であり、D816 変異陰性例に比べ無症候生存率、全生存率ともに有意に低く (3 年無症候生存率: 34% vs 72%, $P<0.001$; 3 年全生存率: 69% vs 96%,</p>			

$P=0.001$)、累積再発率は顕著に高かった (3 年累積再発率: 59% vs 26%, $P=0.007$)。一方で、inv(16)/t(16;16) 症例においては *KIT* 変異と予後との相関性を見出せなかった。これら解析結果より、小児 CBF-AML において *KIT* 変異は重要な予後不良因子であり、特に、t(8;21) 症例における *KIT* エクソン 17 の D816 変異は高リスク因子であることが示された。これら *KIT* 変異を有する症例を層別化し、*KIT* をターゲットとした特異的治療を併用することが、小児 CBF-AML の治療成績向上のために期待される。

(論文審査の結果の要旨)

低リスク群に分類される小児 CBF-AML 症例の中には、予後不良な集団が存在し、その病態解明、新規リスク分類、新規治療法の開発が求められている。成人 CBF-AML のリスク因子である *KIT* 変異は、小児 CBF-AML においては予後との相関性が明らかではなかった。本研究では、国内大規模研究により、小児 CBF-AML 症例の全 *KIT* 変異好発部位を解析し、*KIT* 変異と予後との関連について検討した。

その結果、小児 CBF-AML 症例において、*KIT* 変異は予後不良因子であることが示された。特に t(8;21) 症例において、*KIT* エクソン 17 変異陽性例の無症候生存率が有意に低く、同エクソン上の D816 変異陽性例は、無症候生存率、全生存率、累積再発率全てにおいて、極めて予後不良であった。これら予後不良変異陽性例を層別化し、*KIT* をターゲットとした特異的治療を併用することが、CBF-AML 症例の治療成績向上に重要であると考えられた。

以上の研究は、小児 CBF-AML の病態解明に貢献し、新規治療戦略の構築に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 9 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。