

京都大学	博士（医学）	氏名	高橋 康一
論文題目	Integrative genomic analysis of adult mixed phenotype acute leukemia (MPAL) delineates lineage associated molecular subtypes (混合形質性急性白血病の網羅的分子解析)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>混合形質性急性白血病 (Mixed Phenotype Acute Leukemia : MPAL) は急性白血病全体の約 2 - 5 % を占める稀な分化系統不明瞭な白血病である。形態学的には急性骨髄性白血病 (Acute myeloid Leukemia: AML) や急性リンパ性白血病 (Acute Lymphocytic Leukemia: ALL) と区別がつかず、多くの場合、免疫学的に骨髄性マーカーとリンパ性マーカー (B 細胞性ないしは T 細胞性) の共存が認められる。MPAL は、予後が悪く、診断と治療選択に難渋する臨床的にも難しい疾患である。これまでのところ、骨髄性マーカーとリンパ性マーカーが共存する分子的なメカニズムは分かっていない。本研究では、次世代シーケンサーを用いた DNA シーケンシング、RNA シーケンシング、メチル化アレイを用いて 31 例の MPAL 患者さんの骨髄検体を網羅的に解析した。</p> <p>解析を行った 31 例の MPAL のうち、13 例 (42%) は B-myeloid 型、18 例 (58%) は T-myeloid 型であった。DNA シーケンシングでは、<i>NOTCH1</i> 変異 (29%)、<i>RUNX1</i> 変異 (26%)、<i>DNMT3A</i> 変異 (23%) が高頻度に検出され、MPAL では免疫学的マーカーの混在と同様に、AML と ALL で認められる遺伝子変異の共存が認められた。メチル化アレイの解析では、B-myeloid 型と T-myeloid 型の MPAL は有意に異なるメチル化パターンを示し、全体的に T-myeloid 型のメチル化度合いが高かった。RNA シーケンシングのデータと統合解析すると、分化系統の決定に重要な役割をもつ転写因子 (IRF4、IRF8、PAX5) やマーカー遺伝子 (CD3D) の遺伝子発現がそれぞれの遺伝子のプロモーター領域のメチル化の違いと強く相関していることがわかった。これらのデータを総合的に解析した結果、多様な分化能をもつ造血幹細胞が、<i>RUNX1</i> 変異や <i>NOTCH1</i> 変異などを後天的に獲得することにより分化系統のリプログラミングが起こり、混合性系統表現の基盤となっていることがわかった。</p> <p>また、MPAL の DNA メチル化パターンを AML、B-ALL、T-ALL のそれと比較したところ、31 例中 8 例 (26%) が AML に類似したメチル化パターンを示し、23 例 (74%) が ALL (B-ALL ないしは T-ALL) に類似したメチル化パターンを示した。メチル化パターンの相同性に合致した治療を受けた群 (すなわち AML 様、ALL 様のメチル化を示した MPAL がそれぞれ AML、ALL として治療された場合) は治療後の寛解率が有意に高く、MPAL 治療においてメチル化パターンに沿った精密医療 (Precision Medicine) が治療成績を改善する可能性が示唆された。</p> <p>本研究により、MPAL の分子的基盤の一部が明らかになり、分子的解析データにもとづく精密医療が推進することが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

混合形質性急性白血病 (Mixed Phenotype Acute Leukemia : MPAL) は急性白血病全体の約 2 - 5 % を占める稀な分化系統不明瞭な白血病であるが、その分子的基盤は不明なところが多い。本研究では、次世代シーケンサーを用いた DNA シーケンシング、RNA シーケンシング、及び、メチル化アレイを用いて 31 例の MPAL 症例を網羅的に分子解析した。MPAL では、*NOTCH1* 変異 (29%)、*RUNX1* 変異 (26%)、*DNMT3A* 変異 (23%) などが高頻度に検出され、免疫学的マーカーの混在と同様に、骨髄球性白血病とリンパ球性白血病に関連した遺伝子変異の共存が認められた。また、B-myeloid 型と T-myeloid 型の MPAL は有意に異なるメチル化パターンを示し、分化系統の決定に重要な役割をもつ転写因子 (IRF4、IRF8、PAX5) やマーカー遺伝子 (CD3D) の発現がプロモーター領域のメチル化と強く相関していることがわかった。これらのデータを総合的に解析した結果、多様な分化能をもつ造血幹細胞が、*RUNX1* 変異や *NOTCH1* 変異などを後天的に獲得することにより分化系統のリプログラミングが起こり、混合性系統表現の基盤となっていることが示唆された。また、MPAL の DNA メチル化パターンの AML、ALL に対する相同性によって、治療後寛解率が有意に異なることが示され、MPAL 治療においてメチル化パターンに沿った精密医療 (Precision Medicine) が治療成績を改善する可能性が示唆された。

以上の研究は混合形質性急性白血病の分子基盤の解明に貢献し白血病発症機構の研究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、令和 元年 12 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降