

京都大学	博士（医学）	氏名	上野 浩生
論文題目	Landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病におけるドライバー変異の全体像と予後との関連についての検討)		
(論文内容の要旨)			
【背景】 近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩により、B 前駆細胞性急性リンパ球性白血病 (B-ALL) の遺伝子変異が明らかにされてきた。しかし、これらの遺伝子変異が予後に及ぼす影響については十分には解明されていない。そこで、小児 B-ALL 症例を対象に、次世代シーケンサーを用いてドライバー遺伝子変異を網羅的に同定し、その予後への影響を検討した。			
【対象と方法】 対象患者は日本の 2 つの前向き臨床試験に登録され治療された 1003 人で、全例に対し、患者骨髄または末梢血サンプルから抽出した DNA を用いて標的シーケンスを行った。また、B-ALL の主要な融合遺伝子や発現パターンを同定するため、標的シーケンスで既知のサブグループに分類されなかった 243 人の患者のうち、検体のクオリティを満たした 203 人 (84%) を対象に RNA を抽出し、トランスクリプトーム解析 (n = 116) またはアレイベースの遺伝子発現解析 (n = 120) を行った。			
【結果】 新規のドライバー遺伝子候補として <i>CCND3</i> と <i>CIC</i> が同定され、両者はそれぞれ <i>ETV6-RUNX1</i> ALL と低二倍体 ALL に特異的に見られた。また、 <i>TCF3-PBX1</i> ALL と <i>PHF6</i> 変異との間にも新たに正の相関が同定された。これらの正の相関関係を有する遺伝学的異常は、機能的に関連しながら癌化に寄与している事が推測され、これらの知見が、今後白血病発生のメカニズムの解明に役立つものと期待された。生存解析においては、日本の両コホートで <i>TP53</i> の変異と欠失、低二倍体、 <i>MEF2D</i> 融合遺伝子の 4 因子が予後不良と相関していた。小児 B-ALL においては <i>TP53</i> 変異の全体像と予後との関連に関する知見が不十分であったため注目した所、 <i>TP53</i> 変異は既知の低 2 倍体 ALL や <i>KMT2A</i> 再構成陽性 ALL に加えて、 <i>IGH-DUX4</i> (57 例中 5 例[9%]) ALL でも高頻度に認められ、4 例は 17p LOH を有し、予後良好な <i>IGH-DUX4</i> ALL においても予後不良と相関していた。クローンサイズの大小と予後には関連が無く、サブクロナルな変異であっても、予後へ影響がある事が分かった。しかしながら <i>TP53</i> 変異は、診断時の年齢と末梢血白血球数で規定される NCI (National Cancer Institute) 標準リスク (SR) 群の患者では予後とは関連せず、外部独立コホート(n=466)においても同様の結果が再現された。以上より、たとえ予後不良な <i>TP53</i> 変異を有していても、小児 B-ALL では NCI-SR 群に分類されている場合、従来の治療法で十分治癒が望む事が出来、さらなる治療強化は必要ない可能性が示唆された。			
【結語】 本研究により、同じ遺伝子異常でも臨床的背景によっては、予後へ与える影響が異なる事が分かった。今後本研究で得られた知見を基に、小児 B-ALL におけるシーケンス技術の臨床応用が進むと期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩により、B 前駆細胞性急性リンパ球性白血病 (B-ALL) の遺伝子変異が明らかにされてきた。しかし、これらの遺伝子変異が予後に及ぼす影響については十分には解明されていなかった。

そこで本研究において、1,003 人の小児 B-ALL 患者を対象として網羅的に B-ALL のドライバー遺伝子異常を同定し予後との関連を調べたところ、*TP53* の変異と欠失、低二倍体、*MEF2D* 融合遺伝子の 4 因子が多変量解析で予後不良因子として同定された。

また、小児 B-ALL においては *TP53* 変異の全体像と予後との関連に関する知見が不十分であったため注目した所、*TP53* 変異は予後良好な *IGH-DUX4* (57 例中 5 例[9%]) ALL でも認められ、予後不良と相関していた。クローンサイズの大小と予後には関連が無く、サブクロナルな変異であっても、予後へ影響がある事が分かった。しかしながら *TP53* 変異は、診断時の年齢と末梢血白血球数で規定される NCI (National Cancer Institute) 標準リスク (SR) 群の患者では予後とは関連しなかった。そのため、*TP53* 変異の有無を臨床応用する際には、患者の背景因子が重要である事がわかった。

以上の研究は、最も頻度の高い小児 B-ALL において、シーケンス技術の臨床応用を進めていく橋渡しとなる前臨床研究として評価されるものである。

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 3 年 2 月 25 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降