

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域小児病態学教育研究分野 氏名 王汝南
指導教授氏名	伊藤悦朗
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 副 査 伊東 健、 副 査 土田成紀
(論文題目) 非ダウン症小児急性巨核芽球性白血病にみとめられた新規 GATA1 インフレイム変異	
(論文審査の要旨) 急性巨核芽球性白血病 (AMKL) は、急性白血病の中では 3-5%と稀で、異質性の高いサブタイプであるとされる。小児 AMKL においてはダウン症 (DS) を伴うもの (DS-AMKL) と、そうでない群 (non-DS-AMKL) に分類することができる。DS-AMKL は、小児 AMKL の多くを占め、予後良好であるが、non-DS-AMKL は DS-AMKL に較べ予後不良である。ほとんどすべての DS-AMKL では、転写因子 GATA1 の遺伝子変異が検出される。一方、non-DS-AMKL では GATA1 変異は極めて希である。最近、申請者は non-DS AMKL 19 例中 1 例に DS-AMKL では報告されることがない GATA1 変異を見出した。本研究ではこの新規の GATA1 変異の確認と機能解析を試み、non-DS-AMKL 発症における関与について考察した。症例は男児。在胎 37 週 2 日に変動一過性徐脈がみとめられ緊急帝王切開にて出生した。出生時、芽球を伴う白血球増多と血小板減少がみとめられた。生後 1 ヶ月までに貧血の進行、血小板減少、LDH 高値と肝脾腫をみとめ、non-DS-AMKL と診断された。GATA1 遺伝子の解析を行ったところ、12 bp 欠失 (c. 716_727del, p. 239_243del) が確認され、さらに第 2 イントロンの一部と第 3 エクソンの一部を含む 366 bp の欠失 (c. 221-33_553del) も見出された。患者 GATA1 変異体発現ベクターを用いて、一過性遺伝子導入実験でそれぞれの転写活性化能を解析した。その結果、完全長 GATA1 より転写活性化能は低かった。また、レトロウイルス発現ベクターを用いて、変異 GATA1 を発現させ、細胞増殖能を解析した。その結果、変異体は完全長 GATA1 に較べ培養細胞の増殖を抑制する能力が低下していることを示した。本研究の結果は、non-DS-AMKL のサブセットの中に DS-AMKL と似た発症機構を有するものが存在する可能性を示唆した意義のある研究であり、下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。以上から、本研究は学位授与に値する。	
公表雑誌等名	弘前医学