

## 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 久保 かほり
指導教授氏名	伊藤 悦朗
論文審査担当者	主 査 福田 眞作 副 査 澤村 大輔                      副 査 大山 力
<p>(論文題目)</p> <p>Comprehensive Genetic Analyses of Relapsed B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. (小児前駆 B 細胞急性リンパ球性白血病再発例における包括的遺伝子解析)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>前駆 B 細胞急性リンパ球性白血病 (BCP-ALL) は、小児で最も多い悪性腫瘍であるが、我が国の BCP-ALL 再発の原因解明や適切な治療法についての知見は多くない。そこで、本研究では、小児再発 BCP-ALL の分子遺伝学的病因を解明するために、次世代シーケンサーなどを用いた包括的遺伝子解析を行った。1988 年から 2016 年に、弘前大学医学部附属病院において BCP-ALL と診断された 20 名をこの研究の対象としている。診断時・寛解時・再発時の検体より gDNA を抽出し、QX200 Droplet Digital PCR システムを用いて <i>IKZF1</i> コピー数解析を行った。Miseq platform 及び HaloPlex を用いて 23 遺伝子に対するターゲットシーケンスを行い、ノンシノニマス変異を抽出した。加えて、<i>WHSC1</i> (<i>NSD1</i>) と <i>NT5C2</i> についてはアンプリコンシーケンスを行った。さらに、患者検体より RNA を抽出し、1385 の癌関連遺伝子をターゲットとした Trusight RNA Pan-Cancer Panel kit を用いてターゲット RNA シーケンスを行った。結果は、以下の通りである。</p> <p>①再発因子・予後不良因子として知られる <i>IKZF1</i> 欠失は 20 例中 5 例で認められ、いずれも初発時と再発時の両方で検出された。②次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析では、全体で 28 の体細胞性変異が検出され、そのうち 5 つは初発時のみに認めた。RAS 経路は最も多く認められた変異であり、<i>KRAS</i> 変異は 4 例、<i>NRAS</i> 変異は 2 例、<i>PTPN11</i> 変異は 2 例であった。③ RNA シーケンスでは、診断時には、<i>ETV6-RUNX1</i> (n=4)、<i>KMT2A-MLLT3</i> (n=2)、<i>ARID1B-ZNF384</i> (n=1)、<i>NUP214-ABL1</i> (n=1)、<i>TCF3-PBX1</i> (n=1) といった既知の融合遺伝子が 9/20 例で認められた。<i>ARID1B-ZNF384</i> と <i>NUP214-ABL1</i> は、RT-PCR によって得られた増幅産物をサンガーシーケンスで確認したが、いずれも再発時にも残存していた。</p> <p>今回検出された遺伝子変異の中には、薬剤抵抗性や感受性に関連するものが含まれていた。包括的遺伝子解析が再発 BCP-ALL の最適な治療法の選択に貢献する可能性を指摘した研究であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学 (2019 ; 70 巻 掲載予定)