

審査の結果の要旨

氏名 森田 聖美

本研究は急性骨髄性白血病（AML）患者において寛解導入化学療法前後での遺伝子変異パターンの変化が再発リスクの予測に有用であるかを評価するため、若年 AML 症例において完全寛解時の遺伝子変異の有無と臨床予後との関連を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 未治療若年 AML 患者 131 名について AML 診断時と第一完全寛解期の骨髄サンプルを次世代シーケンサーにより解析したところ、診断時に検出された全患者の遺伝子変異 428 個のうち 119 個が第一寛解期に残存することが示された。

2. 寛解時に全ての遺伝子変異がアレル頻度（VAF）<1%となった症例（変異消失症例）では、変異残存症例に比べて、統計学的有意に良好な全生存率（OS）、無イベント生存率（EFS）、累積再発割合（CIR）を認めることが示された。

3. 加齢に伴うクローナル造血関連の遺伝子異常（*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*）を除外し、AML 細胞に特異的な遺伝子変異に限定して解析すると、変異消失症例と変異残存症例の間の OS, EFS, CIR の差はより顕著になることが示された。

4. 年齢、診断時の核型リスク、第一寛解期における造血幹細胞移植の有無、フローサイトメトリーによる第一寛解期の微小残存病変検出の有無を変数として多変量解析を行うと、寛解期の残存遺伝子病変は統計学的に有意な予後予測因子であることが示された。

5. 第一寛解期に造血幹細胞移植を受けた症例のサブ解析では、第一寛解期に遺伝子変異が残存していた患者群では造血幹細胞移植により OS の有意な改善が認められたが、第一寛解期に遺伝子変異が全て消失していた患者群では造血幹細胞移植の有無による OS の変化は見られないことが示された。

以上、本論文は AML 患者において寛解期の遺伝子変異の残存は予後不良と相関することを明らかにした。本研究により、*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* 以外の遺伝子変異は AML における微小残存病変評価のマーカーとして有用である可能性が示唆された。寛解期の遺伝子変異の解析により再発リスクが高い集団を正確に同定できることに加えて、再発リス

クに応じた最適な地固め療法選択の意思決定の補助をすることで、AML 患者の予後向上に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。