

審査の結果の要旨

氏名 久保田泰央

本研究はダウン症候群患者に発生した急性リンパ性白血病(DS-ALL)の腫瘍細胞を用い、その生物学的特徴を明らかとするため、統合的なゲノム・エピゲノム解析を行ったものである。具体的には、遺伝子発現、DNAメチル化、染色体のコピー数、遺伝子変異を検討するためにRNAシーケンス、DNAメチル化アレイ、SNPアレイ、ターゲットキャプチャーシーケンスをそれぞれ行い、一般小児に発生した急性リンパ性白血病(non-DS-ALL)との比較を行って下記の結果を得ている。

1. サブタイプの偏り

統合的なプロファイリングにより、DS-ALLの分子生物学的なサブタイプの割合を明らかとした。DS-ALLはフィラデルフィア染色体様(Ph-like)が全体の4割を占め、最も優位なサブタイプであった。Ph-likeは1)ABL-classの再構成を伴うもの、2)JAK/STAT経路の異常を伴うもの、3)その他の稀なキナーゼの異常を伴うもの、の3種類に大別できるが、DS-ALLではほぼ全例がJAK/STAT経路の異常を伴うもので、*JAK2*変異と*CRLF2*融合遺伝子を有していた。non-DS-ALLではそれぞれ全体の2割程度を占める*ETV6-RUNX1*融合遺伝子、高2倍体は、DS-ALLにおいてはそれぞれ9.3%、2.3%であった。これら以外にも複数のサブタイプを認め、DS-ALLは分子生物学的にヘテロな疾患であり、non-DS-ALLとはそれぞれのサブタイプの割合が異なることを明らかとした。

2. non-DS-ALLとの相同性

DS-ALLとnon-DS-ALLにおいて遺伝子発現、DNAメチル化の結果をスーパーバイズに行い、DS-ALLとnon-DS-ALLにおけるは遺伝子発現、DNAメチル化のステータスは急性リンパ性白血病の分子生物学的なサブタイプに依存しており、サブタイプが等しいDS-ALLとnon-DS-ALLとは同様の遺伝子発現、DNAメチル化のステータスを有していた。上記1に示すように、DS-ALLとnon-DS-ALLは分子生物学的なサブタイプの割合が異なるため、DS-ALLにおいて*JAK2*変異は有意に多かったが、これはDS-ALLにおいてPh-likeの割合が多いためだと考えられた。

3. *RUNX1*プロモーターの高メチル化

DS-ALLとnon-DS-ALLにおけるDNAメチル化をスーパーバイズに比較し、DS-ALLで特異的に*RUNX1*プロモーターが高メチル化であることを見出した。*RUNX1*

プロモーターの高メチル化は ALL、AML を発症していないダウン症候群患者の末梢血 B 前駆細胞にも認められたため、ダウン症候群患者に特徴的なものであった。*RUNX1* は B 細胞の分化に不可欠な遺伝子であるため、*RUNX1* プロモーターの高メチル化は DS 患者における B 前駆細胞性 ALL の高い発症率と関連していると予想された。

以上、本論文はダウン症候群患者に発生した急性リンパ性白血病の腫瘍細胞における統合的な解析から、ダウン症候群患者における急性リンパ性白血病の分子生物学的なサブタイプの割合を明らかとし、これまで詳細には比較されることのなかった一般小児における急性リンパ性白血病との比較を行って、その分子生物学的な相同性を見出した。本研究は、ダウン症候群患者に発生した急性リンパ性白血病の今後の治療におけるリスク分類に重要な貢献を与えると考えられる。

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。