

審査の結果の要旨

氏名 津田 真由子

本研究は慢性骨髄性白血病 (CML) のニロチニブによる治療において、CML 幹細胞をはじめとした諸因子が治療効果に及ぼす影響や診断時血液所見との相関の解析を行った。また、治療経過中の微小残存病変 (MRD) を評価するにあたり、従来の RQ-PCR 法よりも高感度な方法を開発し、下記の結果を得ている。

1. 幹細胞分画における BCR-ABL 融合シグナル陽性率 (Ph 陽性率) は赤血球数や Hb、Hct と負の相関を認め、Ph 陽性率が高いほどより重度の貧血となる傾向が見られた。このことから Ph 陽性率が低い症例は正常な骨髄幹細胞が多く残存していることが考えられた。
2. CML 幹細胞数とニロチニブによる治療効果に相関は認められず、これはイマチニブおよびダサチニブを使用した過去の報告とは異なる結果であった。その報告では CD34+CD38-細胞における Ph 陽性率 (%) と治療効果との相関を解析しており、そのため CML 幹細胞数 (/ μ l) を用いた本研究とは異なった結果となった可能性が考えられた一方、ニロチニブは CML 幹細胞数に影響されない、一定の有効性を有する可能性も示唆された。
3. CML 幹細胞数の多い群と少ない群で比較した際、MMR、MR^{4.0}、CMR の累積到達率には明らかな有意差は認められなかったものの、CMR を達成した症例に限って検討した場合、CML 幹細胞数の少ない群の方がより早期に達成する可能性が示唆された。
4. BIM の遺伝子多型は解析可能な症例中 17% で確認されたものの、症例数が少なかったことからニロチニブによる治療効果との相関は認められなかった。
5. MRD の評価方法において、RQ-PCR 法 (mRNA 法) と今回開発した DNA を用いたリアルタイム PCR 法 (DNA 法) による結果はほぼ同様の傾向を示し、DNA 法は正確性を備えたものであると考えられた。
6. 解析した 1 例では mRNA 法では検出できなかった時点があったことに

対し DNA 法では検出が可能であったことから、mRNA 法よりも感度において優れている可能性が示唆された。

以上、本研究により初発慢性期 CML 患者のニロチニブによる治療において、CMR を達成した症例では CML 幹細胞の少ない症例の方がより早期に達成する可能性が示唆され、CML 幹細胞の多い症例にいたってはより注意深く治療効果を見ていく必要性が考えられた。そのためにもより高感度な MRD の評価法が望まれ、今回 DNA 法の有用性が示されたことにより、今後の CML 治療への貢献が期待されるため、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。