

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 本田 晃

本研究は治療抵抗性の急性骨髄性白血病(AML)の患者検体を用いて、治療抵抗性に寄与する遺伝子変異を同定するために、次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析および標的シーケンスを行い、さらに細胞株を用いて候補遺伝子の機能解析を試みたものであり下記の結果を得ている。

1. 全エクソン解析・標的シーケンス解析の結果により、治療抵抗性 AML において、初発時の検体、治療不応期の検体ともに有意に **gene X** 変異の出現頻度が上昇していることを見出した。
2. **gene X** をノックアウトしたヒト白血病細胞株においては、コントロールと比較して細胞増殖速度が有意に低下していることが示された。
3. **gene X** をノックアウトしたヒト白血病細胞株においては、**Idarubicin** および **AraC** に対する感受性が有意に低下することが示された。
4. **gene X** をノックアウトしたヒト白血病細胞株においては、**Idarubicin** 投与後のアポトーシス細胞の割合が有意に減少していることが示された。

以上、本論文では治療抵抗性 AML において **gene X** 変異の出現頻度が有意に上昇しており、**gene X** 変異が AML の治療抵抗性に寄与している可能性を示した。またヒト白血病細胞株を用いた実験により、*in vitro* において **gene X** 変異が抗がん剤に対する感受性を低下させることを示した。本研究はいまだその機序が不明である AML の治療抵抗性獲得機構の解明における重要な知見であり、学位の授与に値するものと考えられる。