

## 論文審査の結果の要旨

### Clinical characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia associated with DNA-methylation regulatory gene mutations

DNA メチル化制御遺伝子の変異を伴った急性骨髄性白血病の臨床的特徴と予後

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野

研究生 了徳寺 剛

Haematologica 第 101 巻 9 号 1074-1081 頁 2016 年 8 月掲載

急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia: AML)の発症や予後に染色体異常をはじめ、様々な遺伝子変異が関与していることが知られている。標準治療に対する予後の検討は困難であったが、*FLT3-ITD*、*NPM1* 変異、*DNMT3A* 変異、*TET2* 変異、*IDH1* 変異、*IDH2* 変異等が発見され、予後予測に期待されたが、有意な予後予測の変異はいまだ無い。そこで DNA メチル化制御遺伝子(*DNMT3A*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2*)に変異を伴ったものを DMRGM(DNA-methylation regulatory gene mutations)としてまとめ、DMRGM 遺伝子変異グループで予後検討を試みた。308 例の急性前骨髄球性白血病を除く *de novo* AML を後方視的に解析した。変異の Hot Spot の知られる *IDH1*、*IDH2*、他 7 遺伝子はダイレクトシーケンス法を用い、その他の遺伝子(*DNMT3A*、*TET2*、他 18 遺伝子)は次世代シーケンサーを用いて変異の同定を行った。308 例の AML にける平均年齢は 54.1 歳(16-86 歳)であり、染色体予後良好群は 60 例(19.5%)で予後不良群が 51 例(16.6%)、予後中間群は 184 例(59.8%)であった。DMRGM は、*DNMT3A* 変異が 71 例(23.1%)、*TET2* 変異が 57 例(18.5%)、*IDH2* 変異が 28 例(9.1%)、*IDH1* 変異が 17 例(5.5%)であった。*DNMT3A* 変異と *TET2* 変異と *IDH2* 変異は染色体予後中間群に多かった( $P<0.0001$ 、 $P=0.0087$ 、 $P=0.0199$ )。308 例中 135 例(43.8%)に DMRGM を認め、DMRGM 重複したものがあつたが変異 1 個の症例は DMRGM1 とし 99 例、2 変異重複症例を DMRGM2 で 34 例、3 変異重複症例を DMRGM3 とし 2 例認めた。DMRGM 変異を有さない DMRGM0 と、一つでも DMRGM を有する DMRGM1-3 とで overall survival(OS)を比較すると DMRGM1-3 は有意に予後不良であった( $P=0.0018$ )。70 歳以下、染色体予後中間かつ予後不良因子 *FLT3-ITD* 野生型の条件下では DMRGM1-3 において OS が不良であった( $P=0.0409$ )。また、OS において DMRGM2/3 は DMRGM1 および 0 でより予後不良( $P=0.0244$ 、 $P<0.0001$ )であった。Relapse free survival(RFS)においても DMRGM2/3 は DMRGM1 より予後不良の傾向( $P=0.0824$ )、また DMRGM0 より有意に予後不良であった( $P=0.0244$ )。同様の解析を 70 歳以下、染色体予後中間群かつ *FLT3-ITD* 変異陰性という条件でさらなる解析を行うと、OS においては DMRGM2/3 は DMRGM0 より予後不良( $P=0.0189$ )で、RFS においては DMRGM2/3 は DMRGM1 より予後不良の傾向を認めた( $P=0.0600$ )。DMRGM および本研究で同定した各種遺伝子異常と従来の予後因子となっている染色体予後分類や年齢、造血幹細胞移植の有無を因子として Cox 比例ハザードモデルで多変量解析(Step-wise 法)を行ったところ OS においては DMRGM が予後不良因子として抽出( $P=0.0424$ 、 $HR=1.5782$ )されたが RFS では抽出されなかった。DMRGM を有する症例で第一寛解期での造血幹細胞移植を実施症例と未実施症例とでは移植により著しい予後改善を認めた(OS :  $P=0.0254$ 、RFS :  $P=0.0049$ )。以上より DMRGM 遺伝子変異グループで予後予測が可能であり、今後の AML 治療に大切な指標となることが分かった。二次審査において遺伝子解析方法、遺伝子変異と臨床相関の質問が多数あつたが遺伝子変異と予後との考察、脱メチル化阻害剤などの臨床応用などに関して質問がなされたが的確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。以上の結果から、学位論文として十分価値のあるものと認定した。