

論文審査の結果の要旨

Full-length mutation search of the *TP53* gene in acute myeloid leukemia has increased significance as a prognostic factor

急性骨髄性白血病における *TP53* 遺伝子変異の全エクソン解析の必要性と予後因子としての有用性

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野

大学院生 寺田和樹

Annals of Hematology Vol 97 No.1 (2018年1月17日発行)

急性骨髄性白血病(AML)は染色体異常が重要な予後因子であるが層別化は十分でない。*TP53* 遺伝子変異の従来報告は DNA 結合領域の変異のみを検索したものがほとんどであり、*TP53* 遺伝子変異と欠失の両者を検討した報告はない。我々は412例の初発AMLに対し次世代シーケンサーによる *TP53* 遺伝子全エクソンの変異検索及びMLPA法によるコピーナンバー解析を行い *TP53* 遺伝子異常の予後への影響について検討した。*TP53* 遺伝子変異は412例中30例33変異(7.3%)に認められ、DNA結合領域の変異は24例(73%)、DNA結合領域以外の変異は9例(27%)であった。*TP53* 遺伝子の欠失は358例中11例(3.1%)に認め、全例が片アレル欠失であり対側アレルに *TP53* 遺伝子変異を認めた。*TP53* 遺伝子異常症例は正常症例と比較し、染色体異常数は多いが(3.96 ± 0.69 vs. 0.70 ± 0.06 , $p < 0.0001$)、併存遺伝子変異数が少なく(1.68 ± 0.36 vs. 3.22 ± 0.10 , $p < 0.0001$)、*FLT3*-ITD、*NPM1* 遺伝子変異と排他的であった(0 vs. 26.9%, $p < 0.0001$, 7.9 vs 33.2%, $p = 0.0076$)。*TP53* 遺伝子異常症例は全症例と比較し有意に寛解到達率(45.2% vs 76.8%, $p = 0.0008$)、5年 overall survival(OS) (12.2% vs 33.4%, $p < 0.0001$)、relapse free survival (RFS) (0.0% vs 24.5%, $p < 0.0001$)が低かった。多変量解析ではDNA結合領域、DNA結合領域以外の変異はOS ($p = 0.0062$, $p = 0.0001$)、RFS ($p = 0.0067$, $p = 0.0018$)の予後不良因子であった。DNA結合領域以外の変異はDNA結合領域の変異と同様に予後不良であること、*TP53* 遺伝子欠損のみを認める症例は稀であることを明らかにした。以上の結果はAMLにおいて *TP53* 遺伝子異常は重要な予後因子であり、*TP53* 遺伝子全長の変異解析が重要である結論であった。

二次審査では解析結果の解釈に加え、考察において言及された *TP53* 遺伝子変異部位と機能異常における予後因子としての解釈や今後の臨床的な応用等について議論され、いずれも的確な回答を得た。本研究は、AMLにおける予後予測因子として *TP53* 変異・欠失が治療方針決定の一助になりうるという新しい知見を示した研究であり、学位論文としての価値のあるものと判定した。