

審査の結果の要旨

氏名 城 青衣

本研究は小児急性骨髄性白血病（AML）の診断精度の向上を図り、新規予後因子を同定するため、マイクロアレイを用いた発現解析を行った。Affymetrix社のHG-U133\_plus\_2.0アレイを用いて小児AMLにおける遺伝子発現解析を行ったところ、下記の結果を得ている。

1. 多施設共同治療研究 AML99 に由来する小児 AML130 全例にて全体解析を行った結果、特徴的な遺伝子発現プロファイルにより小児 AML は 6 つのサブタイプ [t(8;21), t(15,17), inv(16), FAB-M7, FAB-M4/M5, 特定の染色体転座を持たない FAB-M0/M1/M2] に分かれることを見いだした。さらに、発現アレイを用いることにより、初診時に見落とされていた inv(16) の患者 2 例を検出することが可能であった。予後良好でリスク軽減されるべきである inv(16) の患者を正しく診断することがマイクロアレイにより可能であった。
2. 各グループに特異的な遺伝子の発現データを基に各グループの重心を算出し、これらの重心からの距離を判定することにより、症例の診断を行う方法を採用した。独立したテストサンプルである小児 15 例において再現性の確認を行ったところ、100% の診断精度が得られた。また、この診断アルゴリズムを白血病患者由来の細胞株に応用したところ、5 つすべての細胞株において 100% 正しい診断が得られた。さらに、PUBMED からダウンロードした成人 AML391 例において診断アルゴリズムの応用を試みたところ、82.1% の精度にて診断可能であった。特徴的な転座症例においては 95% 以上と診断精度は非常に高い結果であった [t(8;21)-100%, inv(16)-97.1%, t(15;17)-95.0%]。M0M1M2 では 79.6%、M4M5 においては 75.0% とやや低めであったが、これは成人と小児 AML における生物学的背景を反映しているためと考えられ、小児 AML においては成人とは独立した独自の診断アルゴリズムが必要であると考えられた。
3. 詳細な解析を行うため、単球系 AML (FAB-M4/M5) 症例 [成人例含む] に絞って遺伝子発現解析を行ったところ、発症年齢により遺伝子発現パターンは乳児例、小児例、成人例に分かれることが判明した。乳児例と小児例では大きく異なる発現プロファイルを有することを見出し、急性リンパ性白血病 (ALL) だけでなく AML においても乳児例と小児例では生物学的特徴が異なることが示唆された。
4. 乳児例において特徴的に高発現している遺伝子を抽出し、その発現レベルを比較することにより AML-M4/M5 症例が年齢の異なる 3 つのサブグループ A、B、C (それぞれ平均年齢 0.3、3.1、6.6 歳) に分類されることを示した。また、サブグループ C の 3 年 EFS は 28% と非常に予後不良であり、このサブグループ分類が臨床的にも重要であることが判明した。WT1 や KIT など AML 予後不良因子がサブグループ C において高発現していることもわかった。このように、AML-M4/M5 に着目してより詳細な解析

以上、本論文は小児 AML においては世界的に大規模の研究となる 130 症例にて発現解析を行い、特徴的な遺伝子発現プロファイルによる小児 AML の新規診断方法を提案することができ、発現アレイにより高精度に診断可能であることが検証された。さらに、単球系 AML (FAB-M4/M5) の解析を行った結果、特徴的な遺伝子発現パターンにより乳児例は小児例とは分かれることが判明し、詳細解析にて新規予後不良サブグループを同定した。本研究は小児 AML の白血病分類および予後予測に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。