

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 朴 明子

本研究は小児 T 細胞性小児急性リンパ性白血病 (T-ALL) の治療成績の向上を目的として、T 細胞性小児造血器腫瘍における *FBXW7* と *NOTCH1* 遺伝子の解析を行い、以下の結果を得ている。

1. *FBXW7* 遺伝子の変異は T-ALL 新鮮検体 55 例中 8 例(14.6%)、T リンパ芽球性リンパ腫(T-NHL) 14 例中 3 例(21.4%)に認めた。*NOTCH1* 遺伝子の変異は T-ALL 新鮮検体 55 例中 17 例(30.9%)、T-NHL14 例中 6 例(42.9%)に認めた。これまで報告がなかったが T-NHL においても T-ALL と同じく高頻度に *NOTCH1* もしくは *FBXW7* 遺伝子の異常を認めることが明らかになった。
2. 小児 T-ALL では T 細胞受容体との転座を有する染色体異常を多く認めるが、本研究では *FBXW7* 遺伝子の異常を認める症例では染色体異常を認めなかった。また、*FBXW7* において 3 つの新規の遺伝子異常を見出した。
3. *NOTCH1* 遺伝子の変異をもつ群には再発例を認めなかった。 *NOTCH1* 遺伝子変異陽性 T-ALL の 5 年無病生存率は 100%で、変異陰性例での 65.8%に比べて有意に予後良好であった( $p=0.008$ )。この傾向は *NOTCH1* と *FBXW7* のそれぞれ単独の変異の有無で比較したときよりも、両者のいずれかの変異を有する場合といずれの変異も有さない場合を比較したときの方が顕著であった (変異陽性例 95.5%, 変異陰性例 63.6%,  $p=0.007$ )。
4. T-ALL は予後不良な疾患であるが、本研究の結果、*NOTCH1* と *FBXW7* 遺伝子のいずれかに変異をもつ群は予後良好因子である可能性が示された。

以上、本論文は小児 T-ALL において *NOTCH1* と *FBXW7* の遺伝子異常について解析を行い、*NOTCH1* 遺伝子変異をもつ群は再発がなく、*NOTCH1* と *FBXW7* 遺伝子のいずれかに変異をもつ群は予後良好因子である可能性を明らかにした。本研究は今後の小児 T-ALL の治療成績の向上に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。