

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 井田孔明

本研究は、乳児白血病患者および治療関連白血病から得られた白血病細胞を検体として *MLL* 遺伝子の解析を行い、下記に示すような結果を得ている。

1. RT-PCR 法を用いた診断において、染色体分析で核型が判明しなかった 4 症例中 1 例で RT-PCR 法によってキメラ mRNA を検出することができた。したがって、白血病の初診時においては、RT-PCR 法を用いた検索法の有用性が示された。
2. RT-PCR 法による MRD の評価について、5 症例で臨床経過のいくつかのポイントで解析した。その結果、長期寛解を維持している症例では RT-PCR 法による MRD も陰性を持続していたが、再発をした症例では、顕微鏡的には寛解を維持していると思われる時点で、すでに RT-PCR 法による MRD が陽性になっていることが明らかになった。したがって *MLL* 遺伝子の再構成をもった患者の予後を予測する上で、RT-PCR 法による MRD の検討が有用であることが示された。
3. 治療関連白血病 10 例のサザンブロット解析で明らかになった切断点の分布は de novo 白血病のものとは異なっており、治療関連白血病と de novo 白血病とは発症機序に違いがあることが推察された。したがって、乳児白血病の発症の原因として、一部の症例においては胎児期に母親が摂取した topo-II inhibitor 作用を有する食事内容や嗜好品が関与している可能性があるが、*MLL* 遺伝子が切断を受けやすい他の原因が存在する可能性が示唆された。
4. t(11;22)(q23;q13)をもった治療関連急性骨髄性白血病 (FAB 分類では M1) の 1 例において、ヒストンアセチル化酵素の 1 つである *p300* 遺伝子がヒストンメチル化酵素である *MLL* 遺伝子と転座を起こし、*MLL-p300* キメラ遺伝子を生成していることを世界で初めて明らかにした。ヒストンアセチル化酵素である p300 蛋白がその活性化ドメインを保持したまま C 末側に存在し、一方 *MLL* 蛋白のうち、転写活性化領域やヒストンメチル化酵素である SET ドメインを欠失しているという構造的な特徴から、本来の *MLL* 遺伝子を介した転写制御とは異なる転写制御が起きている事が示唆された。

以上、本論文は、RT-PCR 法を用いた診断と MRD の評価が、診断および治療開始後の予後を予測する上で有用な検査法であること、およびサザンブロット法を用いた切断点の解析によって、治療関連白血病と de novo 白血病とは発症機序に違いがある可能性のあること

を示した。また、 $t(11;22)(q23;q13)$  をもった治療関連急性骨髄性白血病の1例において、ヒストンアセチル化酵素の1つである *p300* 遺伝子がヒストンメチル化酵素である *MLL* 遺伝子と転座を起こし、*MLL-p300* キメラ遺伝子を生成していることを明らかにした。これらの結果は、*MLL* 遺伝子の再構成を伴った乳児白血病の診断や治療の進歩や、白血病の発症機序の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。