

# 山口 俊一朗 氏の学位論文審査の要旨

## 論文題目

### 急性骨髄性白血病における *IDH1* および *IDH2* 遺伝子変異の検討

( Analysis of the *IDH1* and *IDH2* gene mutations in patients with acute myeloid leukemia )

Isocitrate dehydrogenase をコードする遺伝子である、*IDH1* および *IDH2* の反復性変異が脳腫瘍のみならず、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 症例においても、近年、見いだされた。*IDH1*、*IDH2* の変異が AML の予後に与える影響については、これまでの報告は一致しておらず、議論の余地があるところである。そこで本研究では、成人 AML において、*IDH1*、*IDH2* 遺伝子変異の予後に与える影響を解析した。成人 AML 患者 233 例を対象とした。年齢は 15 歳から 86 歳まで、中央値は 56 歳であった。69 歳以下では日本成人白血病治療共同研究グループのプロトコールに従って治療を行い、70 歳以上では、低用量のシタラビンおよびアクリラルビシンに顆粒球コロニー刺激因子を組み合わせた治療を行った。診断時の骨髄または末梢血液の単核球から抽出した DNA を用いて、*IDH1* および *IDH2* 遺伝子を PCR で増幅し、直接シーケンシングにより遺伝子変異を同定した。AML で異常の頻度が比較的高い nucleophosmin (*NPM1*)、Fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*)、CCAAT/enhancer-binding protein alpha (*CEBPA*) 遺伝子変異も解析した。*IDH1* 変異は、すべて R132 のミスセンス変異で 20 例 (8.6%) にみられた。*IDH2* 変異は 19 例 (8.2%) みられ、うち 17 例が R140、2 例が R172 のミスセンス変異であった。*IDH1* と *IDH2* 変異の両者を認めた症例はなかったの以下両者を合わせて臨床所見を解析した。*IDH* 変異は、細胞遺伝学的分類で中間リスク群に最も多くみられた。また、*NPM1* 変異との合併が多い一方で、*CEBPA* 変異とは共存していなかった。AML 全体において、*IDH* 変異例の 5 年全生存率は、*IDH* 野生型例よりも有意に低かった (15.6%対 32.0%、 $P=0.005$ )。 *NPM1* 変異陽性の 51 例においては、*IDH* 変異例と野生型例の 5 年全生存率に有意差は認めなかった (40.0%対 19.8%、 $P=0.433$ )。逆に *NPM1* 野生型の 175 例においては、*IDH* 変異例の 5 年全生存率は *IDH* 野生型例よりも有意に低かった (0.0%対 34.7%、 $P<0.001$ )。 *IDH* 変異例のうち、59 歳以下の同種造血幹細胞移植施行例は非施行例と比較して有意に 5 年全生存率が良好であった (50.0%対 10.6%、 $P=0.020$ )。一方、移植施行例のうち *IDH* 変異例と野生型例の 5 年全生存率に有意差はなかった (50.0%対 40.0%、 $P=0.606$ )。 *NPM1* 野生型 AML 例において、*IDH* 変異例が *IDH* 野生型例よりも予後不良であった。その機序は不明であるが、一般に *NPM1* 変異例は完全寛解率や生存率が高く、*IDH* 変異の予後への悪影響が *NPM1* 変異例では打ち消されるのかもしれない。AML における *IDH* 遺伝子変異の解析では、*NPM1* 変異の有無に基づいたサブグループ解析が重要と考えられる。*IDH* 変異は、*NPM1* 変異陰性の成人 AML の予後に悪影響をもたらす。*IDH* 変異陽性の若年者 AML は、同種幹細胞移植により予後の改善が期待される。AML におけるこれらの遺伝子変異の解析は臨床的に有用と考えられる。

審査では、1) 変異型 *IDH1/IDH2* の機能について、2) この異常をもつ白血病の国内例と海外例の違いについて、3) 変異型 *IDH1/IDH2* とエネルギー代謝について、4) *IDH1/IDH2* 遺伝子の変異のタイプとその機能について、5) 白血病発症における変異型 *IDH1/IDH2* の役割について、6) 変異型 *IDH1/IDH2* が *TET2* に与える影響について、7) 変異型 *IDH1/IDH2* の代謝産物が癌化に与える影響について、8) 白血病と Glioblastoma に見られる変異型 *IDH1/IDH2* の違いについて、9) 変異型 *IDH1/IDH2* の予後に影響を与える他の因子についてなど、様々な質疑がなされたが、申請者より概ね適切な説明がなされた。本研究は、急性骨髄性白血病での *IDH1/IDH2* の変異の有無を明らかにし、変異型 *IDH1/IDH2* が予後を決める重要な因子の 1 つであることを明らかとした。今後急性骨髄性白血病の治療戦略を考える上で非常に重要な知見である。以上より、学位に値すると判断された。

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 振実