

|         |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 石田 悠志                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 授与した学位  | 博 士                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 専攻分野の名称 | 医 学                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 学位授与番号  | 博 甲第 5906 号                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 学位授与の日付 | 平成31年3月25日                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)                                                                                                                                                                                                                        |
| 学位論文題目  | Panel-based Next-generation Sequencing Identifies Prognostic and Actionable Genes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and is Suitable for Clinical Sequencing (小児の急性リンパ性白血病において、パネル型次世代シーケンサー解析により予後に関与し、介入を変えうるような遺伝子変異の同定が可能であり、本手法は臨床的遺伝子解析に適している) |
| 論文審査委員  | 教授 前田嘉信 教授 吉野 正 教授 大橋俊孝                                                                                                                                                                                                                                     |

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

急性リンパ性白血病は小児がんの中で最多であり、また死因としても最多と報告される。予後不良の急性リンパ性白血病を早い段階で同定し治療内容を最適化することは非常に重要である。今回我々は小児再発急性リンパ性白血病 17 名の診断時、寛解期、再発時の検体を対象にがん関連遺伝子変異を特定するべくパネル型次世代シーケンサーによる解析を行った。本手法では一塩基置換のみならず小さな挿入・欠失、コピー数変化も同定できた。結果として予後に関連する遺伝子異常、治療内容を変えうる遺伝子異常、胚細胞系列の遺伝子異常を特定することができ、治療層別化含めより精密な臨床的判断に結びつくことが期待された。本手法は簡便で安価であるため、今後臨床の場でも応用されることが期待され、より大規模な前向き試験での検討が望まれる。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

急性リンパ性白血病は小児がんのなかで最も多いがん腫であり、また致死的な疾患である。予後不良な症例を同定し、治療介入を最適化することが重要である。

本研究では、17名の小児再発急性リンパ性白血病患者の診断時、寛解期、再発時の検体をパネル型次世代シーケンサーによって解析を行った。予後に関連する遺伝子異常および治療内容を変え得る遺伝子異常が約半数の症例に見出すことがわかり、初診時での検査の重要性が示唆された。また、胚細胞系列の遺伝子異常を特定しており、診断することにより治療介入が変更され、またその後の経過をフォローする上で重要な情報が得られることが明らかとなった。委員からは検討した症例数の限界や対象について質問があり、発表者と討議を行った。

今後、臨床的遺伝子解析が汎用され重要性が増すと考えられるが、本研究で実施された手法は簡便で安価であるため今回の結果を受け臨床応用への検討が期待される価値ある業績と評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。