

The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell

島, 隆宏

<https://doi.org/10.15017/1500592>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

(別紙様式2)

氏名	島 隆宏
論文名	The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 新井 文用 副 査 九州大学 教授 中島 欽一 副 査 九州大学 教授 中山 敬一

### 論文審査の結果の要旨

白血病幹細胞の形成には細胞増殖促進シグナルを付与する Class I 変異と、分化の停止をもたらす Class II 変異の少なくとも2種の遺伝子変異の獲得が必要と考えられている。

本研究では、3年以上完全寛解を維持している c-KIT 変異を伴う t(8;21)染色体を有する急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) [t(8;21)AML] の6症例を解析し、造血幹細胞が Class II 変異 (AML1/ETO) をまず獲得し、その後に Class I 変異 (c-KIT 変異) を獲得することにより白血病幹細胞が形成されることを示した。

個々の白血病幹細胞は診断時において全て AML1/ETO と c-KIT 変異を共に有していたのに対し、寛解期では1728個中16個の造血幹細胞および7187個中89個の造血幹細胞由来の骨髄球系・赤芽球系コロニーで AML1/ETO が検出され、いずれも診断時の白血病幹細胞と同じ AML1/ETO 切断点を有していることを明らかにした。しかしながら、これらの細胞は c-KIT 変異を有しておらず、AML1/ETO の発現量も低く、成熟細胞に分化可能であることから、残存する前白血病幹細胞であると考えられた。また、マイクロアレイ解析から c-KIT 変異のシグナルは白血病幹細胞の細胞生存能・増殖能を亢進することが示された。以上より t(8;21)AML において、白血病幹細胞への進展には AML1/ETO の獲得だけでは不十分であり、AML1/ETO の高発現と c-KIT 変異の獲得が重要であることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。