

Persistent detection of alternatively spliced BCR - ABL variant results in a failure to achieve deep molecular response

湯田, 淳一郎

<https://hdl.handle.net/2324/2236103>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : CC BY-NC-ND 4.0



(別紙様式2)

氏 名	湯田 淳一郎			
論 文 名	Persistent detection of alternatively spliced <i>BCR - ABL</i> variant results in a failure to achieve deep molecular response			
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	大賀 正一
	副 査	九州大学	教授	中山 敬一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による治療は、慢性骨髄性白血病 (CML) においてTKI抵抗性*BCR-ABL*変異体を連続的に誘導し得る。*BCR-ABL*の従来のPCRモニタリングは、疾患の進行を予防するための治療的介入を決定する重要な指標である。近年、TKI抵抗症例に*ABL*のexon 8と9との間に*ABL*のintron 8に由来する35塩基が挿入されることでpremature terminationが誘導され、チロシンキナーゼ活性を喪失した*BCR-ABL*^{Ins35bp}スプライシング変異体が高頻度に検出されることが報告されている。しかしながら、従来のPCR法による*BCR-ABL*の定量では、native *BCR-ABL*、*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体、*BCR-ABL*突然変異体の量を個別に定量することができないため、微小残存病変 (minimal residual disease; MRD) に*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体が含まれ、MRDが過大評価される可能性がある。

BCR-ABL^{Ins35bp}変異体は、TKI治療後に分子遺伝学的奏効 (major molecular response; MMR) を達成できない症例でより高頻度に検出される。申請者らは、第1世代TKIのイマチニブによる1st lineの治療においてsuboptimal responseを達成できず、第二世代TKIのニロチニブに切り替えた37人の患者 (409サンプル) を対象として、*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体のTKI治療効果に及ぼす影響を明らかにするために、NGS法を用いた*BCR-ABL*変異体解析を実施した。その結果、ニロチニブ変更前のベースラインにおいて、TKI耐性突然変異 (E255K, M244V, G250R) が37例中3人の患者で検出された。一方で、*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体は37例の全例で検出された。

ニロチニブへの切り替え後、分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response; CMR) を達成した3人では、native *BCR-ABL*および*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体が消失した。一方、残りの34人の患者ではTKI耐性変異が出現しないにも関わらず*BCR-ABL*^{Ins35bp}変異体が継続的に検出され、そのうちの5例では、分子学的応答が過小評価されていた。したがって、TKIによる治療効果を正確に評価するためには、native *BCR-ABL*量の評価が重要であることが示された。

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、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。

なお、本論文は共著者11名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。