

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

鍋木 多映子 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Clinical significance of RAS pathway alterations in  
pediatric acute myeloid leukemia  
(小児急性骨髄性白血病におけるRAS経路遺伝子異常の臨床的意義について)  
Haematologica, 2021 Mar 18. [Epub ahead of print]

Taeko Kaburagi, Genki Yamato, Norio Shiba, Kenichi Yoshida, Yusuke Hara, Ken Tabuchi,  
Yuichi Shiraishi, Kentaro Ohki, Manabu Sotomatsu, Hirokazu Arakawa, Hidemasa Matsuo,  
Akira Shimada, Tomohiko Taki, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Keizo Horibe,  
Satoru Miyano, Takashi Taga, Souichi Adachi, Seishi Ogawa, and Yasuhide Hayashi

論文の要旨及び判定理由

小児急性骨髄性白血病(AML)の長期予後は分子生物学的異常や治療反応性による層別化治療により向上しているが、いまだに30-40%は再発難治の経過をたどり、より詳細な予後因子解析が求められている。近年、RAS経路に関連する分子の中で、*NFI*や*PTPN11*の遺伝子変異が成人AMLにおいて予後不良因子であることが報告されているが、小児AMLでの臨床的意義は不明である。我々は小児AMLにおけるRAS経路異常の臨床的意義の解明を目的とし、RAS経路に関連する*PTPN11*、*CBL*、*NRAS*、*KRAS*、*NFI*の変異解析を行った。前4者についてはサンガーシーケンス法で解析し、*NFI*については変異や欠失などの異常が多岐にわたることが報告されているため次世代シーケンサーを用いて網羅的に変異、コピー数解析を行った。その結果、*NFI*遺伝子異常、*PTPN11*変異は小児AMLにおいて予後不良因子であり、*NRAS*変異は予後良好因子であることが示された。これらの結果は小児AMLにおいて、より適切な治療層別化に寄与する可能性のある重要な知見と考えられた。また、RAS経路はすでに成人がん領域では治療標的として注目されており、分子標的薬の開発、導入により予後の改善も期待できると考える。

と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日）令和3年8月3日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
腎臓・リウマチ内科学分野担任 廣村 桂樹 印

副査 群馬大学准教授（医学系研究科）  
血液内科学分野担任 半田 寛 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
腫瘍放射線学分野担任 大野 達也 印