

氏名	村岡倫子
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 5388 号
学位授与の日付	平成28年 6月30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 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Adults with germline <i>CBL</i> mutation complicated with juvenile myelomonocytic leukemia at infancy (乳児期に若年性骨髄単球性白血病を発症した生殖細胞系列の <i>CBL</i> 変異を有する成人例)
--------	---

論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 吉野 正 准教授 大内田 守
--------	----------------------------

### 学位論文内容の要旨

若年性骨髄単球性白血病 (JMML) は、乳児期に生命を危うくする重篤な疾患である。このため、可能な限り早期の造血幹細胞移植 (HSCT) が強く推奨されているが、再発率は依然高く、予後不良な疾患である。最近の研究から、JMML の予後は遺伝子変異の違いにより異なることが明らかになってきている。

我々は、HSCT を行わず 20 年以上健康に生存している JMML 患者 2 例を経験した。分子学的解析で、2 症例とも末梢血有核細胞、口腔粘膜細胞、爪、毛髪から異なった比率で *CBL* 変異を認め、生殖細胞系列の *CBL* 変異であることが判明した。両症例とも *CBL* 遺伝子領域である 11q23 染色体の片親性ダイソミーが、現在の JMML 寛解時の末梢血検体でも認められている。2 症例ともヌーナン症候群やヌーナン症候群様症候群の特徴は認めていない。典型的なヌーナン症候群様症候群ではない *CBL* 変異を有する JMML 患者は、JMML 寛解後は臨床的に良好な経過を示す可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

本研究では、化学療法が奏効し 20 年以上寛解状態を得ている若年性骨髄単球性白血病 (JMML) 患者 2 例の遺伝子解析を行い、2 例に共通した *CBL* 遺伝子変異 (1111T>C; Y371H) を生殖細胞系列に認め、さらに *CBL* 遺伝座を含む 11q23 染色体領域には程度は異なるが共通して片親性ダイソミー (UPD) を認めたことから、生後 1 年以内に発症した JMML の直接的な病因であることを証明した。さらにこの 2 例はこれまで報告のある *CBL* 遺伝子変異に認められる特徴的な身体的異常や固形腫瘍の発症を認めないことから、*CBL* 遺伝子変異の部位によって発現形質が異なることを新たに見出したものである。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。