

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

佐藤 和之

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員名

題目 Cell Dynamics During Differentiation Therapy with all-trans Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia（急性前骨髄球性白血病に対する全トランスレチノイン酸を用いた分化誘導療法中の末梢血白血球細胞動態）

掲載誌 International Journal of Hematology 2018(in press)

主査 中島 貴子

副査 太田 智彦

副査 森 鉄也

[論文の要旨・価値]急性前骨髄性白血病（acute promyelocytic leukemia: APL）は、染色体転座 t(15;17)(q22;q12)を持ち、*PML-RARA* 融合遺伝子が形成されることが特徴である。全トランス型レチノイン酸（all-trans retinoic acid: ATRA）による分化誘導療法により治療成績が飛躍的に改善したが、早期死亡は 17-29%と報告されており、中には分化症候群のような副作用死亡も含まれる。本研究は、分化誘導される白血病細胞の動態の定性的・定量的解析を行い、ATRA 療法における副作用を予測することを目的として行われた。APL の患者の末梢血を用いて、DAPI 染色による核形態から円形核細胞（non-polymorphonuclear cells: NPM）と多様核細胞（Polymorphonuclear cell: PMN）を区別し、さらに FISH で *PML-RARA* 融合シグナルの有無を調べた。8 例のうち 3 例は ATRA 単独療法、5 例は ATRA と化学療法の併用療法を受けていた。ATRA 療法中の末梢血白血球は、1) *PML-RARA* 陽性 NPM、2) *PML-RARA* 陽性 PMN、3) *PML-RARA* 陰性 NPM、4) *PML-RARA* 陰性 PMN に分類され、1)は減少・消失し、2)は増加したのちに減少・消失し、その後 3)4)が増加することがわかった。2)が増加するタイミングで 8 例中 3 例で分化症候群を発症していた。APL に対する ATRA 療法における分化誘導と正常造血回復を末梢血細胞動態で捉え、分化症候群の発生をある程度予測することができる、臨床的に価値のある研究結果と考えた。

[審査概要]平成 30 年 9 月 7 日に主査、副査 2 名、ほか数名の陪席者のもとで行われた。20 分間の PC を用いたプレゼンテーションでは、研究の背景、対象と方法、結果、ならびにその解釈がわかりやすく説明された。その後質疑応答が行われた。冒頭で論文中の誤植が審査員から指摘された。本研究における患者選択におけるバイアス、分化症候群を発症した症例としていない症例でのパターンの違いがない点、Fig の解釈など、多くの質問・コメントがあったが、真摯に答えていた。日常臨床での応用については、通常診療で行われている RQ-PCR と本研究での細胞動態検討の比較が今後の検討課題であると述べていた。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

自らデータの解析、解釈を行い、大学院生として必要な研究能力ならびに専門的知識を十分に獲得したものと判断された。また、当該論文の引用文献の一部を和訳させ、十分な英語読解力を有することを確認した。以上より、研究能力、発表能力、人格等いずれも学位授与に値すると判断された。