

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「創薬コンセプトに基づく戦略的治療デザインの確立」（白血病ゲノムに基づく層別化治療の確立）
2. 研究開発代表者：直江 知樹（独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター）
3. 研究開発の成果：

白血病の病態、治療反応性と予後は極めて多様であるが、その予後を決定する最も大きな要素は染色体および遺伝子異常であり、分子病態に基づく層別化と治療戦略の確立が求められている。2008年以降、欧米を中心に白血病における網羅的ゲノム解析研究が進められ、白血病発症・再発における遺伝子異常についてのゲノム情報は飛躍的に拡大しつつある。しかし臨床情報とリンクさせたゲノム解析や、同一プロトコールで治療された大規模コホートにおける解析は未だ少ない。

本研究では、日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）の臨床試験に登録された急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）症例の白血病検体と付随する臨床情報を収集し、染色体異常・ゲノム解析データと統合的に解析することで、病態に関連する分子病態のみならず、治療反応性、有害事象と関連するバイオマーカー・分子基盤を明らかにすることを目的とした。その結果を新たな臨床試験の立案や薬剤開発シーズの提案に活かすことを第二の目的とした。

1. JALSG-AML201試験に登録された230例においてAML発症に関わる既知遺伝子変異を網羅的に解析した。44遺伝子で変異が認められうち症例の10%以上に変異を認める遺伝子は5種類であること、1症例あたり平均2.54個の遺伝子変異が見出されること、寛解導入率に影響を及ぼす遺伝子はRUNX1-RUNX1T1またはCBFB-MYH11キメラ遺伝子、NPM1遺伝子変異、CEBPA変異（以上良好因子）、TP53遺伝子変異（不良因子）であることを明らかにした。生存率に対する予後不良因子として、FLT3-ITD、TP53、DNMT3A、MLL-PTD、RUNX1遺伝子変異が抽出された。この層別化システムを検証するコホートとして行ったAML209-GS試験では、合計1945例の登録と検体収集があった。
2. JALSG-ALL202-Uは、思春期～若年成人のB細胞リンパ芽球性白血病（B-ALL）に対して小児型プロトコールを実施した臨床試験である。AYA-B-ALLはその発がん機構が未だ不明であるので、上記に登録された100例の臨床検体RNAを用いて、網羅的RNAシーケンズを行った。B-ALLの約65%の症例が何らかの融合型がん遺伝子を有しており、このうち最も多く見られたのはDUX4-IGH融合遺伝子（14%）で、ZNF384融合遺伝子（12%）、MEF2D融合遺伝子（7%）と続いた。DUX4-IGH融合遺伝子をマウスB細胞で発現させると白血病を発症すること、またDUX4-IGHを持っているB-ALL細胞株でその発現を低下させると細胞死が誘導されることも明らかになっており、DUX4-IGHはB-ALLの治療標的の可能性がある。またDUX4-IGHは、AYA-B-ALLにのみ検出され特異性が高いこと、さらにDUX4-IGHあるいはZNF384融合遺伝子を有する白血病は予後良好で、MEF2D融合遺伝子陽性の白血病は予後不良であることを明らかにした。
3. CMLにおいてはBCR-ABL1が唯一の責任遺伝子となっているが、それ以外の遺伝子異常は明らかではない。JALSG-CML212試験に登録された24例の慢性期CML検体においてWESを行った。エピゲノムに関する遺伝子ASXL1、TET2、TET3、KDM1A、MSH6の変異を5例で認めた。またASXL1の機能欠失型変異を2例で認めた。
4. MDSにおいてはMDS212試験の登録促進を図り、検体と情報の収集に努め410例の目標に対し30%の登録を完了した。解析は同じチームに所属する京大・小川らが行った。