

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」
(骨髄異形成症候群におけるエピゲノム関連マーカーの探索と実用化)
2. 研究開発代表者： 小川 誠司 (国立大学法人京都大学医学研究科)
3. 研究開発の成果

我が国において死因の第一位となっているがんのうち、高齢者に好発する骨髄異形成症候群 (MDS) においては未だ有効な治療法が確立されておらず、難治性であり治癒は困難である。そこで、本研究では、新規開発薬剤の投与対象の患者から、検体および臨床情報を収集し、創薬コンセプトに基づく治療デザインの確立を試みた。その目的のため、MDS 症例の高リスク群を抽出し、検体および臨床情報を収集し、DNA メチル化と網羅的ゲノム解析により、治療有効性の予測と予後解析を行った。DNA メチル化は、主に、遺伝子の発現を低下させる原因としてもっとも重要な機構とされており、様々な遺伝子によって、その機構が制御されている。さらに、複数の研究により、MDS において、DNA メチル化に関わる遺伝子に高頻度に異常が認められている。新規の脱メチル化剤は DNA メチル化を正常化させることを通じてその薬効をしめす。したがって、MDS 症例の治療有効性や予後には、DNA メチル化と遺伝子異常は密接に関連している可能性がある。そこで、ゲノム解析データをエピゲノム関連マーカーと統合的に解析することで、治療感受性群患者の選別を行い、そのなかから、治療の層別化、有効性・予後予測に有用なバイオマーカーを同定し、これを用いた MDS の新規診断技術、層別化治療技術を確立できるよう関連因子の解析を行った。

高リスク MDS における脱メチル化剤の有用性に関わる前向き臨床研究基盤を活用し、臨床試験にエントリーされた、高リスク MDS 症例を本研究により解析した。骨髄および末梢血より DNA を抽出し、SNP アレイ及び全エクソンシーケンスによる網羅的ゲノム変異の解析を多数例で行った。その結果、MDS に特異的なコピー数異常、および予後不良遺伝子変異が検出された。このうち、特に、*TET2*、*DNMT3A*、*IDH1*、*IDH2* など、DNA メチル化と深く関連する遺伝子に有意に多く異常が検出され、これらの重要な遺伝子に関しては、標的シーケンスを追加で行うことにより、クローンサイズ評価など詳細な解析を行った。以上により、それぞれの遺伝子異常の頻度および病型による特徴が検出された。

上記で抽出したゲノム異常が DNA メチル化の制御に関わる遺伝子に認められたため、高リスク MDS におけるメチル化プロファイルを、それらのゲノム異常と統合して解析した。臨床試験で脱メチル化薬を投与された症例に関しては、時系列で解析し治療前後で比較した。高リスク MDS で高頻度に認められる遺伝子変異が DNA メチル化の異常を引き起こすことが予測され、脱メチル化剤の有効性等の指標となる新規分子マーカーの同定を目指し、集積された MDS 検体において、脱メチル化剤 (アザシチジン) 治療前後の骨髄単核球由来ゲノム DNA について、ビーズアレイシステム等を用いてゲノムワイドなメチローム解析を実施し、アザシチジンの効果と相関するメチル化マーカーの探索を行った。DNA メチル化のパターンとゲノム異常の間に有意な相関が認められ、不良な予後と関連していた。また、時系列で解析された脱メチル化剤投与前後の検体において、治療反応に伴って消失するクローンに認められる変異、治療抵抗性クローンに認められる変異を抽出した。治療反応性によって、メチル化のパターンが異なる遺伝子がバイオマーカーとして抽出された。

以上により、ゲノムおよびエピゲノム異常が難治性の MDS 症例において治療抵抗性や不良な予後と関連していることが解明された。特に、脱メチル化薬の治療反応性に関するバイオマーカーに関しては、時系列の解析により詳細に解明された。