

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「希少がん・小児がん」

(若年性骨髄単球性白血病の網羅的遺伝子解析に基づく分子標的薬の開発)

2. 研究開発代表者： 村松秀城 (国立大学法人名古屋大学医学部附属病院 小児科)

3. 研究開発の成果

若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia; JMML) は、主に 5 歳未満の小児に発症する小児がんである。国内の年間発症例は 20~30 例にすぎず、希少小児がんに属する。通常の化学療法のみで治癒が得られることはなく、唯一の根治療法は同種造血幹細胞移植である。しかし、一部の JMML 患児のなかには、無治療で自然軽快する症例がみられることから、致命的合併症も起こりうる造血幹細胞移植の選択は、臨床家にとっては難しい判断を求められる。いくつか予後や治療反応性の予測因子は報告されているが、症例数が限られていることから、追試験で確認された報告はほとんどみられない。さらには、同種造血幹細胞移植を行っても、移植合併症、再発の問題があり JMML 患者の 5 年生存率は依然として 50%前後にとどまっており、正確な予後予測法と、新規治療法の開発が必須である。本研究の目的は遺伝学的発症メカニズムを解明し、予後関連遺伝子変異・治療標的の同定を行うことである。

成人骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, MDS) 患者に対して、脱メチル化薬が広く使われているが、JMML 患者においても成人 MDS と同様に遺伝子プロモーター領域のメチル化が認められ、予後不良の指標となる。JMML92 例についてパイロシーケンスを用いて成人 MDS で遺伝子メチル化が報告されている 16 遺伝子の遺伝子プロモーター領域の定量的メチル化解析を行った。*BMP4*、*CALCA*、*CDKN2A*、*RARB* の 4 遺伝子のメチル化が 72% (67/92) の患者で認められ、これらの 4 遺伝子メチル化による予後予測スコアリングシステム (aberrant methylation score; AMS) を構築した。すなわち、AMS 0 の症例は、5 年全生存率 (69%)・5 年無移植生存率 (76%) はともに良好であった。AMS 1-2 の症例は、5 年全生存率 (68%) は良好であったが、5 年無移植生存率 (6%) は低く、同種造血幹細胞移植のメリットが最も得られる群であると考えられる。一方、AMS 3-4 の症例は 5 年全生存率 (8%)・5 年無移植生存率 (0%) とともに不良であり、同種造血幹細胞移植以外の新規治療が必要な絶対予後不良群であることが明らかとなった (Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Kojima S. *PLoS ONE* 2015)。

本研究採択以前に解析した 13 例に加え、新たに 39 症例について全エクソン解析を実施した。40 個の体細胞性変異が認められ、平均の変異個数は 1.02 個/症例であり、成人の骨髄系腫瘍である骨髄単球性白血病 (全エクソン解析で 20-30 個/症例) と比較すると少なかった。これまでに知られていない複数の RAS 経路の属する遺伝子の変異、その他の遺伝子変異が複数症例で同定された。さらには、162 例について RNA シーケンス解析を完了し、うち **9 例で新規の治療標的** を同定した。また、既知の JMML の原因遺伝子である *SETBP1*、*NF1* に加えて、今回の解析で新たに同定された X 遺伝子変異を導入した細胞株を樹立した。また、*SETBP1* 遺伝子変異については、ノックインマウス作成のための遺伝子変異導入 ES 細胞を樹立に成功した。