

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：高齢者 MDS におけるクローン進化の経時的理解に基づく新たな治療戦略の構築
2. 研究開発代表者：氏名 国立大学法人京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学・小川誠司
3. 研究開発の成果：

本研究では、高齢者に認められ有効な治療が確立されていない代表的ながんである骨髄異形成症候群 (MDS) において、クローン進化の遺伝学的理解に基づく、新規バイオマーカー・治療標的分子の同定とこれを用いた早期診断・予防技術・治療層別化技術の開発を行った。本研究は、京都大学を研究代表とし、MDS 研究ではトップクラスの長崎大学、金沢大学、東京医科大学、筑波大学を研究分担とする、多施設共同で行われた。本研究におけるテーマは①MDS における経時的クローン進化の解明と、②MDS における空間的多様性の解明、の大きく分けて二つである。

最初の、経時的多様性に関する研究では、次世代シーケンス技術を用いて MDS におけるクローン進化を解明し、それによる新規バイオマーカーおよび治療標的分子を検索し診断および予後に関する解析を行った。京都大学において、低リスク MDS から高リスク MDS、二次性白血病にいたる様々な経過で経時的に採取された MDS 検体の全エクソンシーケンスおよび検出された変異の標的深層シーケンス解析を行い、腫瘍内のクローン構造を解析した。さらに、最近 MDS において効果が認められている、メチル化阻害剤治療前後の経時的検体の解析により、治療に伴うクローンの変化を明らかとすることで、作用機序の解明ならびに反応性予測マーカーを同定した。また、金沢大学では、クローン性造血を呈し、しばしば MDS へ進行する病態である再生不良性貧血患者および高齢者の末梢血由来 DNA について超深層シーケンスを行い、クローン性造血およびこれに関わる遺伝子変異を明らかにした。金沢大学での成果は、前 MDS 状態におけるクローン性造血が MDS へ進展するクローン進化を、次世代シーケンス技術を用いて解明した点である。これら同定された新規バイオマーカーによる早期診断技術、予防技術、治療の層別化技術の開発については、MDS、二次性 AML の多数検体について候補変異遺伝子の標的シーケンスを行った。AML への進展に関わるバイオマーカーについても、引き続き次世代シーケンスによる診断技術の開発を行った。また、筑波大学では、MDS における加齢に伴う造血細胞の変化を、ゲノム異常のみならず遺伝子発現異常に注目して解析し、MDS におけるクローン進化をゲノムとエピゲノムの異常の組み合わせから解明した。特に、メチル基をヒドロキシメチル化する TET 酵素群に注目して解析することにより、新たな遺伝子の組み合わせによる MDS におけるクローン進化のメカニズムを明らかにした点で画期的な研究である。

次に、MDS における空間的多様性の解明に関しては、同一採取時期に、複数の部位からの直接的な多数サンプリングを用いて、より詳細な MDS の空間的な多様性の解析を行った。まず、長崎大学では、MDS 関連疾患である急性骨髄性白血病 (AML) 治療後に寛解に至り、その 2 年後に骨髄増殖性腫瘍 (MPN) を発症した症例について、全エクソンシーケンス、標的シーケンスを用いて、造血細胞の空間的クローン構成を詳細に検討した。また、東京医科大学では、MDS において、骨髄における微小環境を検討し、MDS 細胞と間質細胞の相互作用におけるシグナル伝達を明らかにすることによって、MDS における、空間的多様性を明らかにした。特に、間質細胞のエクソソームに内包された液性因子が MDS の発症に関与することを証明した。

以上、我々は多施設において共同し、代表的な高齢者がんである MDS において、臨床的アンメットニーズを解決するための多数のエビデンスを、クローン進化という観点から新たに確立した。