

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：AYA 世代急性リンパ性白血病の発症機構解明と治療標的の同定
2. 研究開発代表者： 間野博行 (国立大学法人東京大学大学院医学系研究科)
3. 研究開発の成果

AYA 世代の急性リンパ性白血病 (ALL) は、AYA 世代で最も罹患人口が多いがん種の一つであり、小児 ALL が 5 年生存率が 90%前後に及ぶのに比べて、予後不良である。AYA 世代 ALL には高頻度の染色体転座が存在せず、またゲノム解析がなされていないため、どのような遺伝子異常が原因となって AYA 世代 ALL が発症するかも不明なままであった。

我々は、AYA 世代 ALL のがん化メカニズムを解明するべく、日本成人白血病治療共同研究グループ (JALSG) が保有する AYA 世代 ALL 試料のうち、フィラデルフィア染色体 (BCR-ABL1 融合遺伝子を産生する) 陰性の症例について、次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析を行った。具体的には白血病細胞より RNA を調整し、cDNA に置換した後に大規模シーケンスを行って、融合遺伝子を探索するとともに、遺伝子の非同義変異もスクリーニングした。その結果驚くべきことに、計 28 種類の融合型がん遺伝子を同定することができ、そのうち 12 種類は新規のものであった。B 細胞性 ALL の約 75%、T 細胞性 ALL の約 50%が何らかの融合型がん遺伝子を有していた。

最も高頻度に認められた融合遺伝子は DUX4-IGH がん遺伝子であった。野生型 DUX4 遺伝子は、ヒト染色体 4 番、10 番それぞれの長腕テロメア付近にタンデムコピーとして存在しており、そのコピー数も個人によって大きく異なることが知られる。ところが AYA 世代 B 細胞性 ALL の約 18%において、タンデムコピーの中から 1~2 コピーの DUX4 が、14 番染色体長腕の IGH 遺伝子座に転座することが明らかになった。その際に DUX4 の coding sequence の 3'末が必ず削れて転座するため、DUX4 からの mRNA 転写は IGH 座の配列まで続き、その結果生じた DUX4-IGH 融合 mRNA は、DUX4 と IGH 由来配列 (ストップコドンが出る場所まで) が融合したタンパク質を産生する。

DUX4 はアポトーシス誘導タンパクであることが知られるが、興味深いことに DUX4-IGH はアポトーシス誘導能を失っており、代わりに強力な発がん能を獲得していることがわかった。純化マウス pro-B 細胞に DUX4-IGH を発現させて生体マウスに戻すと、pro-B 細胞由来の ALL を発症することが確認された。また DUX4-IGH がん遺伝子はほぼ AYA 世代特異的に生じており、成人期 ALL には存在せず、小児期 ALL にごく低頻度に存在していた。

以上より、我々は AYA 世代 ALL に最も頻度の高い、新規がん遺伝子を同定しただけでなく、AYA 世代 ALL が、他の世代の ALL とは異なった発症機構によって生じていることを明らかにすることに成功した。

4. その他

なし