

2026年7月3日

白血病の「個性」を決めるエピゲノムを解読 —大規模クロマチン解析による新たな分類と層別化治療—

概要

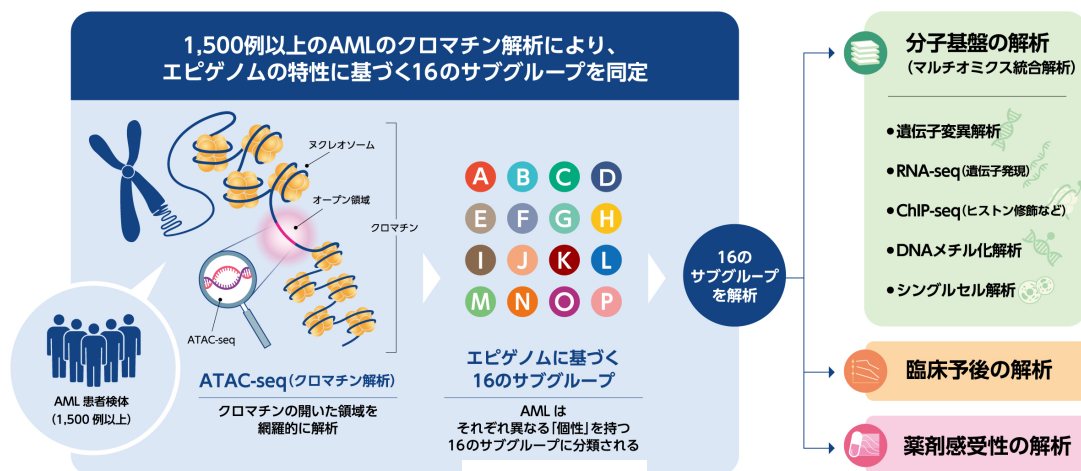
急性骨髄性白血病（AML）は難治性の血液がんの一つです。AML では遺伝子変異などのゲノム異常が認められ、病態解明とそれらの異常を標的とする治療薬剤の臨床応用が進んでいます。一方で、どの遺伝子が使われるかを制御する仕組みである「エピゲノム」も AML の病態に関わっているものと考えられていますが、その全容は明らかではありませんでした。

今回、京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司 教授（兼：京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）主任研究者）、越智陽太郎 助教、スウェーデン・カロリンスカ研究所 ソーレン・レーマン 教授らを中心とする研究グループは、1,500 例以上の AML 患者検体において大規模なエピゲノム解析を行いました。その結果、AML はエピゲノムの特性によって、異なる「個性」をもつ 16 のグループに分類されることを示しました。さらに、各グループはそれぞれ異なる分子機構、臨床予後、薬剤感受性を有しており、従来の遺伝子変異だけでは捉えきれない AML の多様性が明らかになりました。

この研究成果は、白血病が単なる「ゲノムの病気」ではなく、エピゲノムも病態に重要な役割を果たすことを大規模なゲノム・エピゲノム統合研究によって明らかにしたもので、今後はエピゲノム情報を利用した次世代型の精密医療への応用も期待されます。

本研究成果は、英国学術誌『Nature』誌に 2026 年 7 月 8 日午後 4 時（グリニッジ標準時、日本時間 7 月 9 日午前 0 時）に掲載されます。

ゲノムDNAだけでは見えなかったAMLの多様性を解明 —エピゲノムに基づく新たな白血病分類—



本研究概要図

1. 背景

急性骨髄性白血病（AML）は難治性の血液がんの一つで、細胞の遺伝情報を司るゲノム^{注1} DNA の塩基配列に変異が生ずる結果、造血幹細胞から赤血球、白血球、血小板といった正常な血球への分化が障害される一方、未分化な血球が異常に増殖することによって発症すると考えられてきました。実際、近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の進歩により、遺伝子変異や染色体異常など、AML の発症に関わる様々なゲノム DNA の異常が見つかり、AML の病態の理解やそれらの異常を標的とする治療薬剤の開発が大きく進展しました。一方、ゲノムを構成する DNA のメチル化や「クロマチン^{注2}」を構成するヒストンその他のタンパク質の修飾は「エピゲノム^{注1}」と総称されますが、その異常も、ゲノムの異常と同様に、細胞の分化や増殖に異常を生じて AML の発症や多様性に重要な役割を果たすと考えられ、近年注目を集めています。しかし、AML におけるエピゲノムの異常については、これまで大規模かつ体系的には解析されていませんでした。

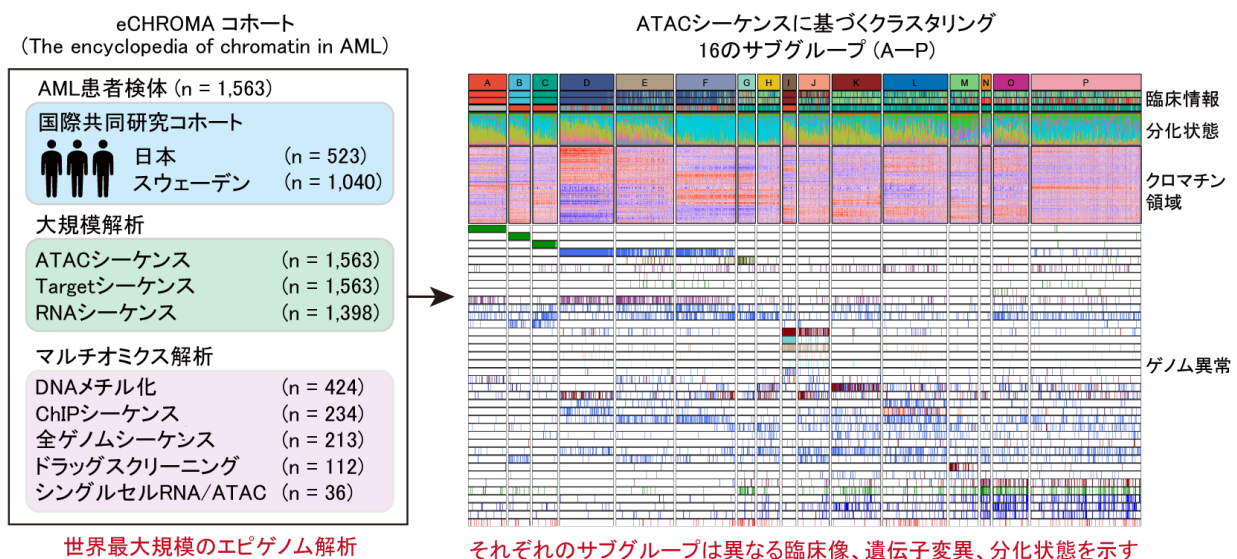
本研究では、1,500 例を超える AML 患者検体を対象に、大規模なクロマチン構造の解析（ATAC シーケンス^{注3}）を実施しました。さらに、遺伝子変異解析、RNA シーケンス、DNA メチル化解析、シングルセル解析などのマルチオミクス解析を統合することで、AML におけるエピゲノム異常の全体像を解明することを目指しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、クロマチンの開いた領域を網羅的に解析できる ATAC シーケンス法を用いて、1,563 例の AML 検体のクロマチン状態を解析しました。その結果、AML はクロマチン状態に基づいて 16 種類の特徴的なサブグループに分類できることを明らかにしました（図1）。さらに、各検体について数千個の白血病細胞を対象に、遺伝子発現とクロマチン状態を単一細胞解析^{注4}することにより、これらのサブグループは、それぞれのグループ内の白血病細胞に共通した特徴的なクロマチン状態によって識別されることが確認されました。

これらのサブグループは、それぞれ異なる遺伝子変異、分化状態、遺伝子発現、DNA メチル化パターン、転写制御ネットワークを有していました。特に、多くのサブグループはゲノム異常に基づく既存の分類とは完全には一致せず、従来のゲノム解析だけでは捉えきれない AML の新たな多様性が存在することが示されました。

図1 大規模クロマチン解析とAMLサブグループ同定



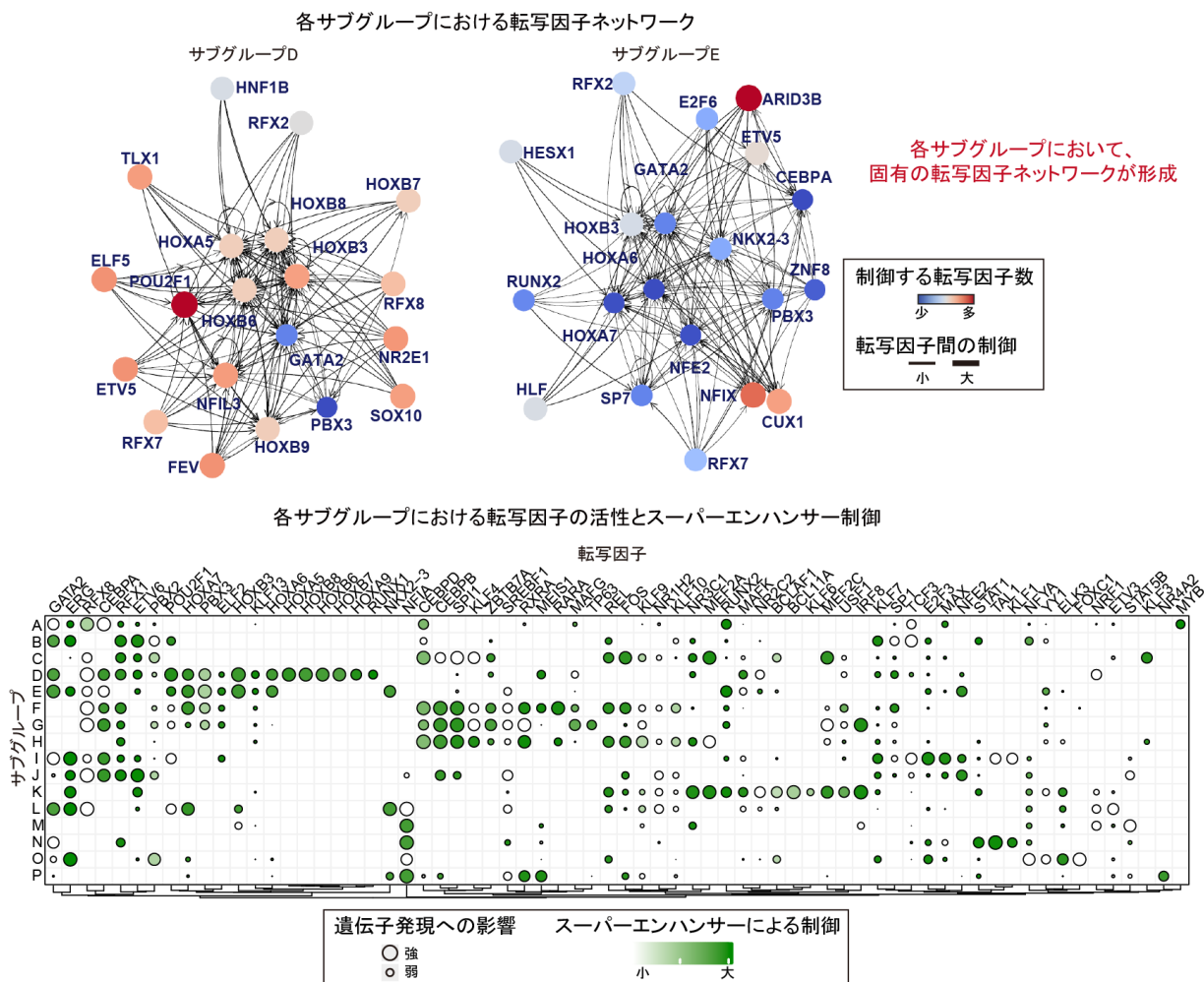
世界最大規模のエピゲノム解析

それぞれのサブグループは異なる臨床像、遺伝子変異、分化状態を示す

また、エピゲノムデータを統合した解析により、各サブグループでは異なる転写因子ネットワーク^{注5}やスーパーエンハンサー^{注6}構造が形成されており、白血病細胞の「個性」を規定する特有の遺伝子制御機構が存在す

ることも明らかになりました (図2)。

図2 エピゲノムデータ統合解析による遺伝子制御機構の解明



「スーパーエンハンサー」に制御される転写因子が、白血病の「個性」を規定する遺伝子発現を制御

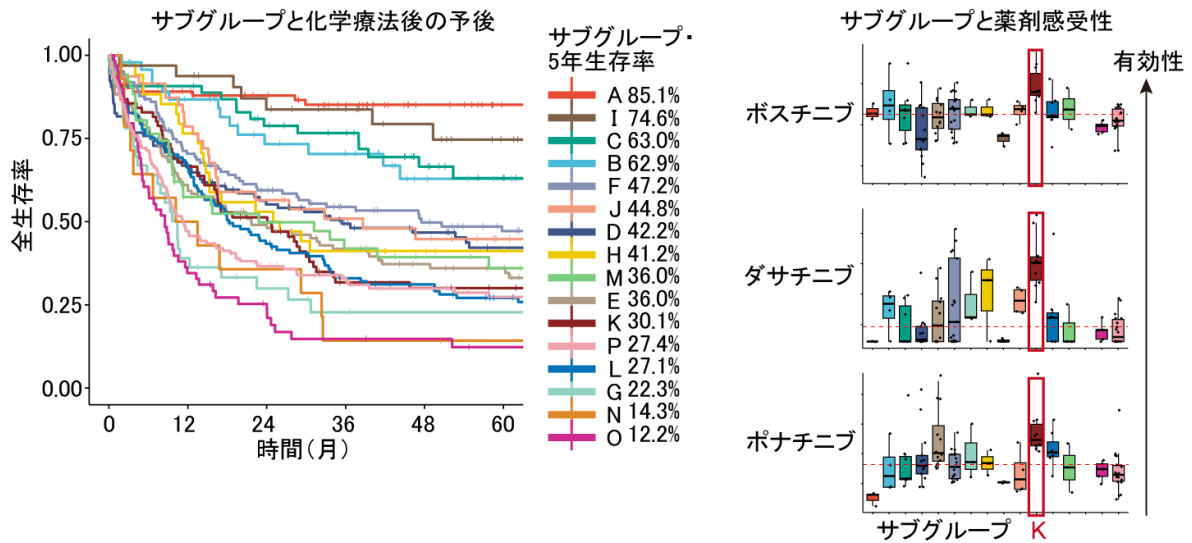
重要なことに、このクロマチン状態に基づく分類は患者予後とも強く関連しており、既存のゲノムに基づくリスク分類にクロマチン情報を加えることで予後予測精度が向上しました (図3)。また、一部のサブグループでは ABL 阻害薬や MEK 阻害薬などの分子標的薬⁷⁾ に対する特異的な感受性を認め、新たな層別化治療への応用可能性も示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、遺伝子変異だけでなく、クロマチン状態というエピゲノムの変化も白血病の発症のメカニズムや個性を理解する上で重要であることを示した世界初の大規模研究です。こうしたエピゲノム情報は、次世代型の精密医療として、将来的に診断、予後予測、薬剤選択などへの応用が期待されます。

また、本研究で構築した大規模マルチオミクスデータベースは、AML をはじめとするがんのエピゲノム研究における重要な基盤リソースとなり、新規治療標的や発症機序の解明に役立つことが期待されます。

図3 臨床予後と薬剤感受性



それぞれのサブグループは異なる予後を示す
(ゲノム情報と組み合わせることで予後予測向上)

それぞれのサブグループは異なる薬剤感受性を示す
(例: 複数のABL阻害薬がサブグループKにのみ有効)

一方で、本研究は主に観察研究であり、各サブグループに特徴的に認められた転写因子ネットワーク、スーパーエンハンサー構造、薬剤感受性などの機能的意義については、今後さらなる実験的検証が必要です。また、クロマチン状態に基づく分類を直ちに日常診療へ応用するには、技術的・コスト的な課題も残されています。

今後は、より簡便かつ低コストな診断法の開発や、各サブグループに対する最適治療法の探索を進めることで、エピゲノム情報に基づく新たなAML精密医療の実現を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学やカロリンスカ研究所をはじめとする日本およびスウェーデンの複数研究機関による国際共同研究として実施されました。また、下記の研究費・研究支援を受けて実施されました。

- 科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業 (JPMJFR220L)
- 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「造血器腫瘍における多階層オミクス解析に基づく RNA 修飾を標的としたがん治療プラットフォームの開発」、「急性骨髄性白血病のエピゲノムサブタイプと特異的転写異常を標的とする治療開発」、「難治性がん(白血病等)の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に関する研究」、「難治性がん(白血病等)の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に基づく創薬等のイノベーションの創出をめざした研究」、「骨髄異形成症候群(MDS)のオミックス解析による治療反応性および病型進展の新たなバイオマーカーの同定とその実用化に関する研究」、ムーンショット型研究開発事業「慢性炎症の制御によるがん発症ゼロ社会の実現」、ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム「大規模ゲノムデータと検体バンクを用いた骨髄系腫瘍とクローン性造血の病態解明と新規診断・治療技術の創出」、ゲノム創薬基盤利活用推進研究事業「大規模オミクスデータ群と臨床検体によるエンハンサーリモデリングの同定と標的治療開発」、次世代がん医療創生研究事業「大規模シーケンス解析に基づく、造血器腫瘍のゲノム、エピゲノムにおける、空間的・時間的多様性の研究」
- 日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業：特別推進研究 (JP24H00009)、基盤研究 (S) (JP19H05656)、若手研究 (JP22K16320、JP24K19223)、研究活動スタート支援 (JP20K22809)

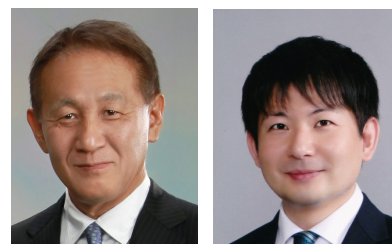
- 文部科学省 スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム「大規模データ解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明」(hp200138、hp210167、hp220163、JPMXP1020200102)
- 武田科学振興財団、化学及血清療法研究所、第一三共生命科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、かなえ医薬振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、持田記念医学薬学振興財団、日本白血病研究基金、小林がん学術振興会、藤原記念財団、UBE 学術振興財団

<用語解説>

- 注1. ゲノム・エピゲノム:**ゲノムとは染色体を構成し遺伝情報を保持する DNA の総体で、細胞分裂を通じて非常に正確に複製され子孫の細胞に伝達される。一方、エピゲノムは DNA 配列そのものを変化させずに、細胞の性質を子孫の細胞に伝達することのできる仕組みで、DNA メチル化やクロマチン構造などが含まれる。ゲノム DNA と同様に細胞の分裂に際して複製され子孫の細胞に伝達されるが、ゲノム DNA とは異なり、分裂と分裂の間においても、ダイナミックな変化を受ける。このことが、同一のゲノム DNA を有する細胞が、網膜の細胞、神経細胞、胃の上皮細胞、皮膚、心筋細胞といった、非常に異なる形質をとることを可能にする主要な仕組みとなっている。
- 注2. クロマチン:**DNA とヒストンおよびその他のタンパク質からなる複合体。クロマチンの構造は様々な分子メカニズムによってその開閉状態がダイナミックに調節されており、開いた状態では遺伝子発現が可能となる一方、閉じた状態では遺伝子発現が抑制される。
- 注3. ATAC シーケンス:**次世代シーケンサーを用いてクロマチンの開いた領域を網羅的に同定・解析する技術。この DNA 領域を調べることで、細胞の状態や転写制御機構を解析できる。
- 注4. 単一細胞解析:**1 細胞ごとに遺伝子発現やクロマチン状態などを解析する技術。細胞集団内の多様性を詳細に評価できる。
- 注5. 転写因子ネットワーク:**DNA に結合して遺伝子の働きを調節するタンパク質である「転写因子」が、互いに作用しながら遺伝子発現を制御する仕組み。細胞の性質や分化状態を維持・決定する役割を果たす。
- 注6. スーパーエンハンサー:**細胞の性質を決定する遺伝子発現を強力に制御する巨大な DNA 領域。
- 注7. 分子標的薬:**がん細胞で異常に働く特定の分子を標的として作用する薬剤。ABL 阻害薬や MEK 阻害薬などが含まれる。

<研究者のコメント>

白血病をはじめとするがんはゲノム異常を獲得して発症する病気ですが、「がんの個性を決定するのはゲノムだけか？」という問いから本研究を着想しました。今回、世界最大規模のエピゲノム解析を行うことで、白血病は単なる「ゲノムの病気」ではなく、エピゲノムも個性を形作る重要な役割を果たしていることが示されました。この研究成果を手がかりとして、エピゲノムを用いた白血病の診断・分類法や、新規治療の開発に取り組んでいきます。私たちの研究が、依然として難治性である白血病の克服に貢献できればと考えています。(写真左から、京都大学医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川 誠司、同助教 越智 陽太郎)



<論文タイトルと著者>

タイトル：Chromatin landscape and epigenetic heterogeneity of acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病におけるクロマチン構造とエピゲノム多様性の解明)

著者： Yotaro Ochi*, Markus Liew-Littorin, Yasuhito Nannya, Sofia Bengtzen, Benedicte Piauger, Stefan Deneberg, Martin Jädersten, Vladimir Lazarevic, Jörg Cammenga, Anna Robelius, Lovisa Wennström, Emma Ölander, Senji Kasahara, Nobuhiro Hiramoto, Nobuhiro Kanemura, Nobuo Sezaki, Maki Sakurada, Makoto Iwasaki, Junya Kanda, Yasunori Ueda, Satoshi Yoshihara, Tom Erkers, Nona Struyf, Yu Watanabe, Masanori Motomura, Masahiro M Nakagawa, Ryunosuke Saiki, Hidehito Fukushima, Koji Okazaki, Suguru Morimoto, Akinori Yoda, Rurika Okuda, Shintaro Komatsu, Guoxiang Xie, Albin Österroos, Ayana Kon, Lanying Zhao, Yuichi Shiraishi, Takayuki Ishikawa, Satoru Miyano, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Shuichi Matsuda, Akifumi Takaori-Kondo, Hiroyuki Aburatani, Hiroshi I Suzuki, Olli Kallioniemi, Gunnar Juliusson, Martin Höglund, Sören Lehmann*, Seishi Ogawa* (*Correspondence)

掲載誌： Nature

DOI: [10.1038/s41586-026-10703-4](https://doi.org/10.1038/s41586-026-10703-4)