

白血病の予後予測につながる遺伝子異常を発見

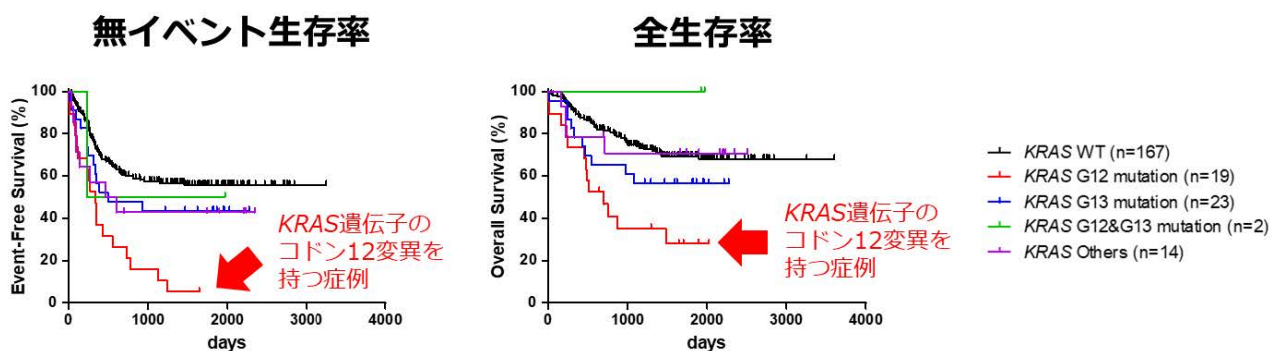
—リスクに応じた最適な治療につながる可能性—

概要

松尾英将 医学研究科准教授、伊与田真寿 同修士課程学生、庄子皓太 同修士課程学生、小川誠司 同教授、錦織桃子 同教授、滝田順子 同教授、吉田健一 国立がん研究センター研究所分野長、足立壮一 滋賀県立総合病院総長らの研究グループは、白血病の一種である急性骨髄性白血病（AML）の正確な予後予測につながる遺伝子異常を発見しました。

現在、AML の診断時に白血病細胞の遺伝子異常などを調べて予後（治りやすさ）を予測し、患者さんのリスクに応じた治療が行われていますが、予後の予測精度は十分ではありません。そこで今回、日本小児がん研究グループ（JCCG）の臨床試験で得られた AML 検体および、海外の AML データセットを用いて、大規模な遺伝子解析を行いました。その結果、*KMT2A* 再構成という染色体異常を持つ AML において、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 に変異を持つ症例は、他の症例と比較して予後不良であることが明らかになりました。よって、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異の有無を調べることで、AML のより正確な予後予測が可能になり、リスクに応じた最適な治療につながる可能性が考えられます。

本研究成果は、2024 年 4 月 18 日午前 2 時（現地時間）に国際学術誌「Leukemia」にオンライン掲載されました。



KMT2A 再構成 AML において *KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異を持つ症例は予後不良である

1. 背景

AML は白血球になる前の未熟な細胞に異常が起こり、がん化した白血病細胞が骨髄で無制限に増える血液疾患です。現在、AML の診断時に白血病細胞の遺伝子異常などを調べて予後（治りやすさ）を予測することで、患者さんのリスクに応じた治療が行われています。例えば、造血幹細胞移植は強力な治療ですが、感染症や晩期合併症といったリスクも大きいため、全ての AML 患者さんに行うことは好ましくなく、高リスクと考えられる群に限定して行われています。しかし現在のリスク分類は決して満足できるものではなく、低～中間リスクに分類された患者さんでも再発・死亡例が相当数みられます。よって、患者さんの予後をより正確に予測できる新しい指標が必要とされています。我々のグループは、AML のうち特に乳児～小児で頻度が高い病型である *KMT2A* 再構成 AML（注 1）を主な研究対象としており、これまでに *KRAS* 遺伝子（注 2）の変異が予後不良と関連する可能性を見出していましたが（*Blood Adv.* 2020）、症例数が十分でなく、遺伝子変異が生じた部位（コドン）の影響については不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、JCCG（日本小児がん研究グループ、前身は JPLSG（日本小児白血病リンパ腫研究グループ））による臨床試験 AML-99・AML-05・AML-12 に登録された *KMT2A* 再構成 AML 症例の余剰検体を用いて、次世代シーケンサー（注 3）を用いた網羅的な遺伝子解析を行いました。さらに、海外（TARGET-AML コホート）の AML データセットを統合して、計 225 例の *KMT2A* 再構成 AML 症例について、*KRAS* 遺伝子変異がみられるコドンによる生存率の違いを調べました。その結果、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 に変異を持つ症例は、コドン 13 や他のコドンに変異を持つ症例と比較して予後不良であることが明らかになりました（図 1）。

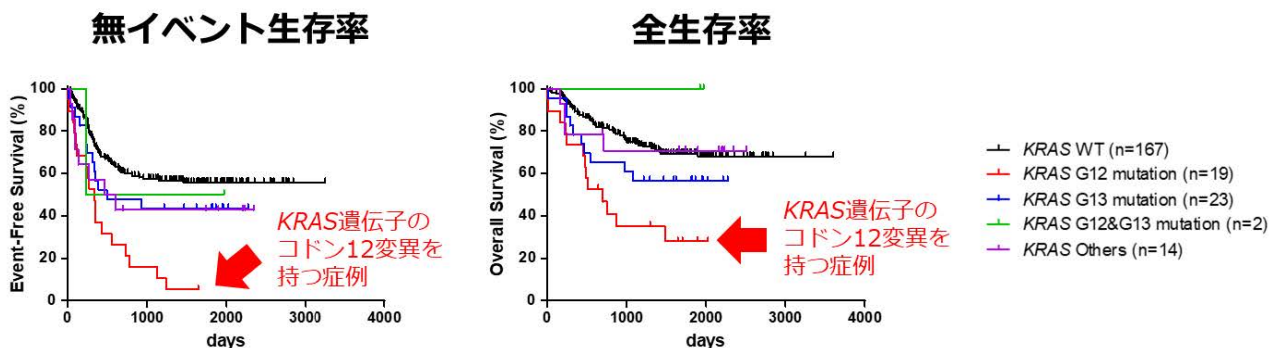


図 1 *KMT2A* 再構成 AML において *KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異を持つ症例は予後不良である

KRAS 遺伝子のコドン 12 に変異を持つ症例が予後不良であるという結果は、日本の JCCG コホート、海外の TARGET-AML コホートのいずれでもみられました（図 2）。また、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異は、高リスク群、低～中間リスク群のいずれでも予後不良に関与していました（図 3）。さらに、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異は、現在リスク分類に用いられている他の遺伝子異常（*FLT3*-ITD、*KMT2A*-*MLL4* など）とは独立して予後不良に関与していることが、多変量解析という手法で明らかになりました。一方、*KMT2A* 再構成以外の AML 症例、計 882 例でも同様の解析を行いました。が、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異の有無による予後の有意な違いはみられませんでした。よって *KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異が予後不良に関わるのは、*KMT2A* 再構成 AML の特徴であると考えられました。

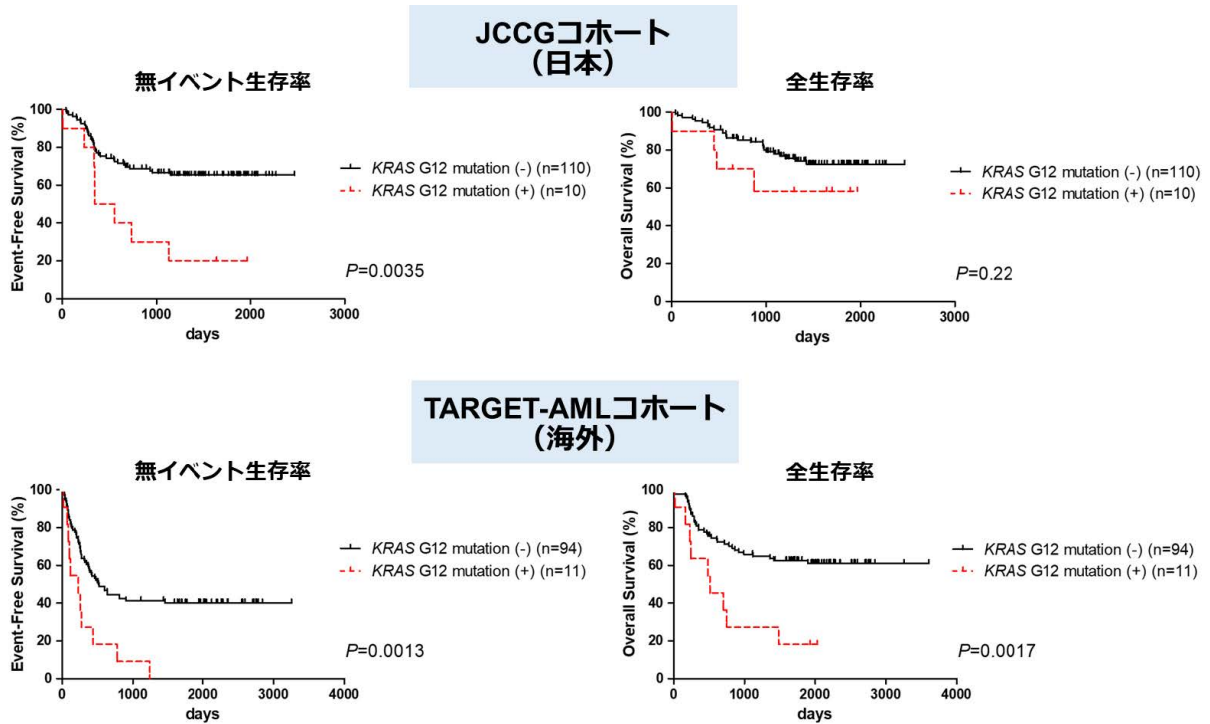


図2 日本・海外のコホートでの *KMT2A* 再構成 AML における *KRAS* コドン 12 変異の予後への影響

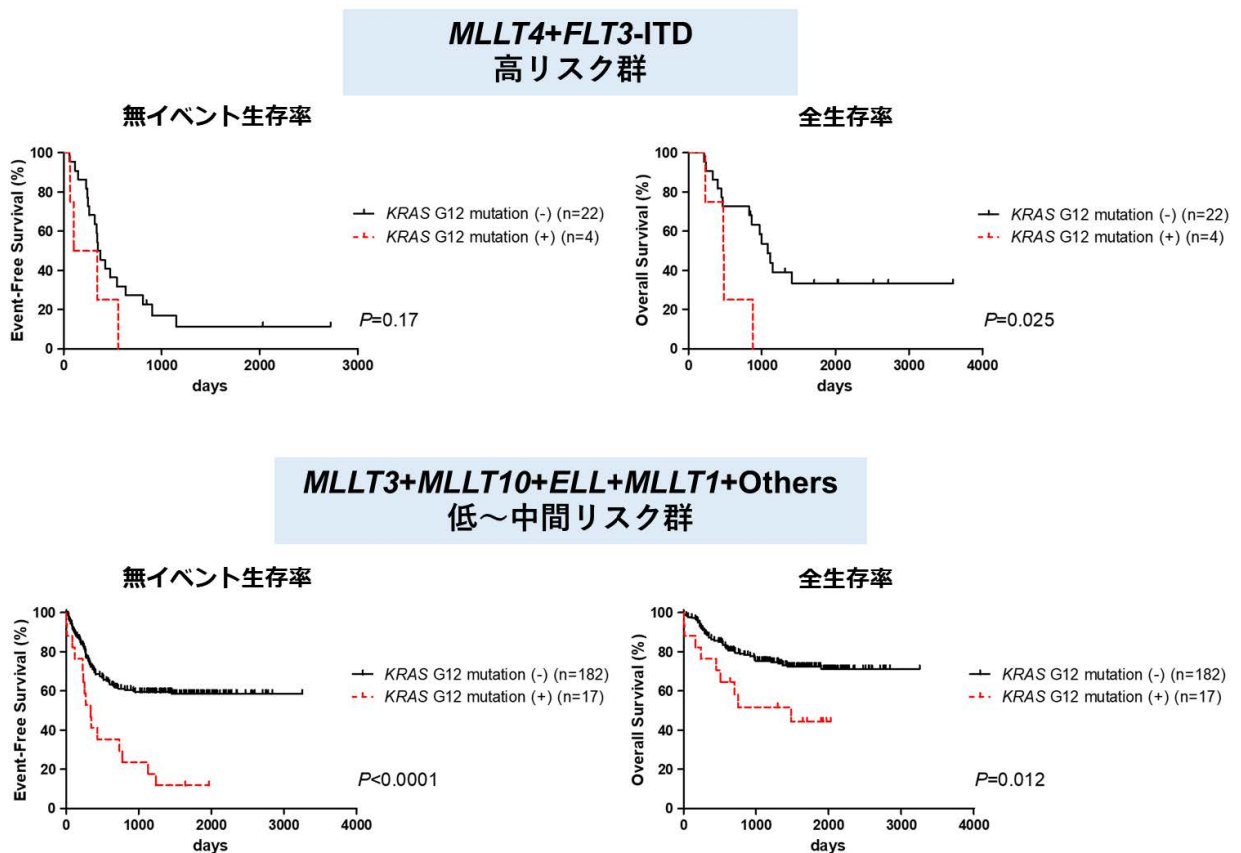


図3 *KMT2A* 再構成 AML におけるリスク群別の *KRAS* コドン 12 変異の予後への影響

3. 波及効果、今後の予定

AML の診断時に、*KMT2A* 再構成を持つ症例については *KRAS* 遺伝子のコドン 12 変異の有無を調べることで、より正確な予後予測が可能になり、リスクに応じた最適な治療につながる可能性が考えられます。予後予測につながる遺伝子変異は各種のがんで多数報告されていますが、変異の生じた部位（コドン）の影響まで検討された研究は多くありません。*KRAS* 遺伝子変異は様々ながんでみられるため、他のがんでもコドン 12 変異の予後への影響について検討することは重要と思われます。今後は、*KMT2A* 再構成 AML において *KRAS* 遺伝子変異の中でも特にコドン 12 変異が予後不良に関わるメカニズムについて、詳細を明らかにしていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究プロジェクトは、下記の研究費の支援を受けて実施されました。

- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金 (JP19K16832、JP22K08475、JP23K07264)
- ・ 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業
- ・ 日本医療研究開発機構 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT)
- ・ 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)

また、本研究プロジェクトは主に高井リサーチセンター (TRC) にて実施されました。

<用語解説>

注 1: *KMT2A* 再構成 AML

KMT2A 遺伝子 (別名: *MLL* 遺伝子) と様々な遺伝子の間で染色体転座 (再構成) がみられる AML の一病型。再構成のパターンは 60 以上が知られる。乳児 AML の約 40%、小児 AML の約 20%、成人 AML の約 5-10% を占める。

注 2: *KRAS* 遺伝子

細胞増殖を促進するシグナルを伝達する RAS タンパク質の一つである *KRAS* をコードする遺伝子。様々ながんで本遺伝子の変異が報告されている。

注 3: 次世代シーケンサー

大量の DNA の塩基配列の決定を短時間で行うことのできる装置を指す。従来のサンガー法を利用した蛍光キャピラリーシーケンサーと対比させて用いられる用語。

<研究者のコメント>

「同じ遺伝子の変異でも、コドンによって予後への影響にこれほど差がみられることは予想外の結果でした。本研究は、日本全国の医療機関から収集した多数のサンプルを解析することで実現したものであり、ご協力いただきました患者さん、ご家族、医療スタッフの皆様にご改めて感謝いたします。今後も研究を継続し、白血病の治癒率向上に少しでも貢献できればと考えております。」(松尾英将)

<論文タイトルと著者>

タイトル: *KRASG12* mutations as adverse prognostic factors in *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

日本語訳: *KMT2A* 再構成 AML における予後不良因子としての *KRASG12* 変異

著者: Shinju Iyoda, Kenichi Yoshida, Kota Shoji, Nana Ito, Miu Tanaka, Yasuhito Nannya, Genki Yamato, Shin-ichi Tsujimoto, Norio Shiba, Yasuhide Hayashi, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Ai Okada, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Yuhki Koga, Hiroaki Goto, Hiroshi Moritake, Kiminori Terui, Etsuro Ito, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akio Tawa, Junko Takita, Momoko Nishikori, Souichi Adachi, Seishi Ogawa, Hidemasa Matsuo

掲載誌: Leukemia (<https://www.nature.com/leu/>) Impact factor (2023): 11.4

DOI: 10.1038/s41375-024-02244-4