

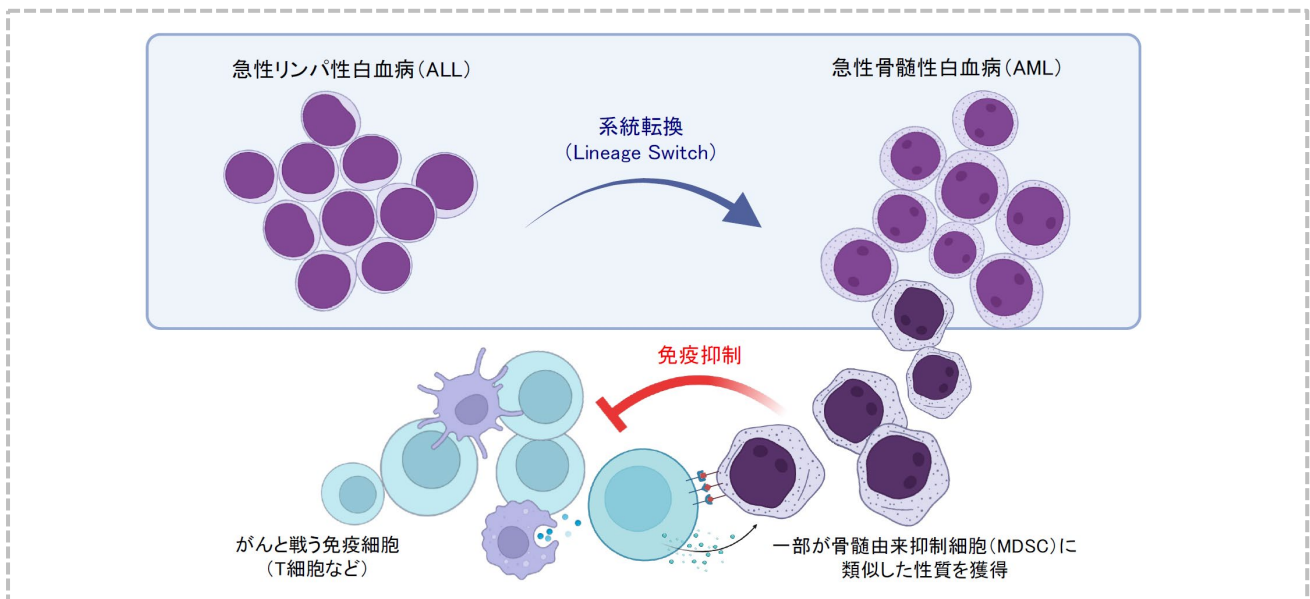
白血病の“系統転換再発”による免疫逃避

—マルチオミクス解析で免疫抑制性を解明—

概要

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 滝田順子 教授、加藤格 同講師、三上貴司 同特定研究員（現：同研究科附属がん免疫総合研究センター 特定助教）、東京科学大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野 高木正稔 教授、大阪大学感染症総合教育研究拠点感染症・生体防御研究部門 ヒト生体防御学チーム James Badger Wing 教授らの研究グループは、急性リンパ性白血病（ALL）が治療中に別の系統である急性骨髄性白血病（AML）へと変化して再発する“系統転換（lineage switch）再発”に注目し、その病態解明を行いました。マルチオミクス解析（RNA シーケンス、全エクソーム解析、CyTOF、シングルセル RNA 解析など）を駆使して患者検体を解析した結果、*KMT2A* 遺伝子再構成を有する系統転換した AML は、白血病細胞自体が免疫を抑制する能力を持つ“単球性骨髄由来抑制細胞（monocytic myeloid-derived suppressor cell: M-MDSC）”に類似した特徴を獲得していることが明らかになりました。これらの白血病細胞はがん細胞を攻撃する T 細胞の働きを抑え、制御性 T 細胞を誘導するなど、“がん免疫”から逃避する性質を持つことが確認されました。本成果は、難治性白血病の新たな治療標的の発見につながると期待されます。

本研究成果は、2025 年 8 月 26 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。



白血病の系統転換（Lineage Switch）と MDSC 様分画による免疫抑制

（BioRender で作成した図です。三上貴司(<https://biorender.com/4xvinx3>)は CC BY 4.0 の下でライセンスされています。）

1. 背景

近年、小児・若年成人世代の白血病治療において、CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体療法といった“がん免疫療法”が急速に普及しています。しかし一部の患者では、治療中に急性リンパ性白血病(ALL)が急性骨髄性白血病(AML)へと“系統転換”し、がん免疫療法の標的が失われることで再発する問題が深刻化しています。この現象は特に *KMT2A* 遺伝子再構成を伴う白血病で顕著であり、その予後も不良であることから、がん免疫療法によって新たに深刻化した克服すべき大きな課題です。

2. 研究手法・成果

研究チームは日本全国から系統転換再発した患者検体を集め、マルチオミクス解析を行いました。その結果、系統転換 AML は単球性骨髄由来抑制細胞 (M-MDSC) に似た遺伝子発現と機能を示すことを発見しました。マスサイトメトリーやシングルセル RNA 解析により、AML 細胞そのものが M-MDSC 様の性質を持つことを確認し、さらに T 細胞抑制能や制御性 T 細胞誘導能を有することが共培養実験で実証されました。

3. 波及効果、今後の予定

この成果により、系統転換 AML に対して従来の抗白血病薬に加えて「免疫抑制性を標的にした新規治療法」の開発が視野に入りました。今後は創薬候補化合物の探索や前臨床試験を進め、難治性小児白血病に対する新しい治療戦略の確立を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (JP23K18264)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の「がん研究開発および次世代がん治療の加速的展開に関する研究 (P-PROMOTE)」および「革新的がん医療実用化研究事業」による支援を受けて実施されました。さらに、公益財団法人高松宮妃癌研究基金、武田科学振興財団医学研究助成、京都大学リサーチ・アドミニストレーション内部助成、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人母子健康協会、日本白血病研究基金からの支援も受けました。

<用語解説>

- ・白血病：血液のがんの一つで、白血球系の細胞が特定の遺伝子異常によりがん細胞となったもの。リンパ性と骨髄性に大きく分類される。小児ではリンパ性が多い。
- ・*KMT2A*：以前は MLL とも呼ばれたヒストンメチル基転移酵素であり、遺伝情報の転写の活性化に関与する。白血病や膀胱がん、子宮体がんなどで *KMT2A* 遺伝子異常が報告されている。
- ・骨髄由来抑制細胞 (MDSC)：がんや炎症などの病気の際に生じる骨髄系の未熟な細胞で、免疫抑制作用を持つ。過剰な免疫応答を防ぐ機能がある反面、がんが免疫細胞から逃避するのを助ける。
- ・がん免疫療法：免疫系を利用してがんを攻撃する治療法。免疫チェックポイント阻害薬のほか、キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法、二重特異性抗体など、T 細胞を利用した様々な治療が実用化されている。一方で効果に個人差が大きく、より多くの人々に恩恵をもたらすべく研究が続けられている。

<研究者のコメント>

臨床現場で大変悔しい思いをさせられた、がん免疫療法時代に現れた新たな壁である“系統転換再発”を、白血

病細胞自身が持つ免疫抑制能力の観点から捉えることができました。本研究は症例を集めることがとても困難でしたが、全国の小児血液腫瘍の診療に携わる先生方の惜しみないご協力を得て、国内 5 症例の貴重な検体で検討を進めることができました。心より御礼を申し上げますとともに、難治性白血病を乗り越える治療法開発を目指して今後も研究を進めて参ります。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Multi-omics analysis identifies an M-MDSC-like immunosuppressive phenotype in lineage-switched AML with *KMT2A* rearrangement

（マルチオミクス解析により *KMT2A* 再構成を伴う系統転換 AML における M-MDSC 様免疫抑制表現型を同定）

著者：Takashi Mikami, Itaru Kato, Akira Nishimura, Minenori Eguchi-Ishimae, Tatsuya Kamitori, Keiji Tasaka, Hirohito Kubota, Tomoya Isobe, Yoshinori Uchihara, Yui Namikawa, Satoru Hamada, Shinichi Tsujimoto, Shotaro Inoue, Takayuki Hamabata, Kazushi Izawa, Takako Miyamura, Daisuke Tomizawa, Toshihiko Imamura, Hidemi Toyoda, Mariko Eguchi, Hiroaki Goto, Seishi Ogawa, Masatoshi Takagi, James Badger Wing, Junko Takita

掲載誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-025-63271-y