

急性骨髄性白血病の新規遺伝子変異を発見

—乳がんの既存薬が治療に有効である可能性—

概要

急性骨髄性白血病（AML）は、従来の治療法では再発例が多く長期生存率は低いことから、新しい治療法の開発が望まれています。中でも MLL 再構成 AML という病型は小児（特に乳児）に高頻度にみられますが、詳しい遺伝子異常は分かっていませんでした。

そこで今回、京都大学大学院医学研究科 松尾英将 助教、吉田健一 同助教（研究当時、現：Wellcome Sanger Institute 研究員）、上久保靖彦 同准教授、小川誠司 同教授、足立壮一 同教授らの研究グループは、日本全国の医療機関から収集した MLL 再構成 AML の余剰検体を用いて、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を行いました。その結果、小児症例の約 9%、成人症例の約 3%において新規 CCND3 遺伝子変異を発見しました（下図 1）。さらに、乳がんで近年臨床応用されている CDK4/6 阻害剤が、CCND3 遺伝子変異を持つ MLL 再構成 AML 細胞株の増殖を著明に抑制することを明らかにしました（下図 2）。

以上より、CDK4/6 阻害剤が MLL 再構成 AML 治療の有望な選択肢となり、CCND3 遺伝子変異が CDK4/6 阻害剤の有効性を予測できる指標になる可能性が考えられます。

本研究成果は、2018 年 11 月 1 日に米国血液学会発行のオンライン雑誌「Blood Advances」に掲載されました。

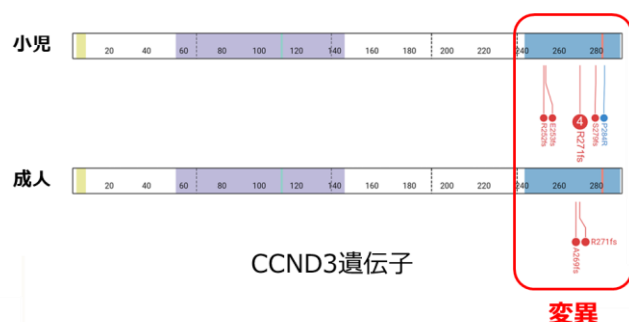


図1. 小児・成人MLL再構成AMLのCCND3遺伝子変異

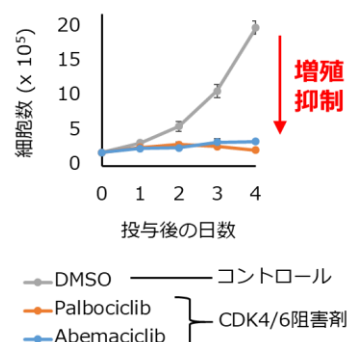


図2. AML細胞株に対するCDK4/6阻害剤の有効性

1. 背景

急性骨髄性白血病（AML）は、従来の治療法では再発例が多く長期生存率は低いことから、新しい治療法の開発が望まれています。中でも MLL 再構成 AML という病型は小児（特に乳児）に高頻度にみられますが、詳しい遺伝子異常は分かっていません。またこれまで AML において報告されてきた遺伝子異常のほとんどは、現時点で治療標的にならないという問題もあります。

2. 研究手法・成果

本研究では、まず JCCG（日本小児がん研究グループ）AML 委員会による臨床試験 AML-05 に登録された小児 MLL 再構成 AML 症例の余剰検体を用いて、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析（全エクソンシーケンス 9 例、ターゲットシーケンス 56 例）を行いました（図 1）。その結果、約 9%において CCND3 遺伝子変異を同定し、さらに成人 MLL 再構成 AML の追加解析でも約 3%の症例に変異がみられました（図 2）。

CCND3 遺伝子はタンパク質 cyclin D3 をコードしており、CDK4/6 と複合体を形成することで細胞周期（G1 期→S 期）を正に制御しています（図 3）。今回同定した全ての CCND3 遺伝子変異は、PEST ドメインという、タンパク質の分解に関わる領域に局在していたことから、PEST ドメインの変異により cyclin D3 が安定化し、MLL 再構成 AML 細胞の増殖を促進していると考えられました。

そこで、CDK4/6 が治療ターゲットとなる可能性を考え、乳がんで近年臨床応用されている CDK4/6 阻害剤のうち代表的な 2 種類（Palbociclib、Abemaciclib）を、CCND3 遺伝子変異を持つ MLL 再構成 AML 細胞株である ML-2 細胞に反応させたところ、細胞増殖を著明に抑制することが明らかになりました（図 4）。

3. 波及効果、今後の予定

将来的に CDK4/6 阻害剤が MLL 再構成 AML 治療の有望な選択肢となり、CCND3 遺伝子変異が CDK4/6 阻害剤の有効性を予測できる指標となる可能性があります。なお、今回 CCND3 遺伝子変異を持たない MLL 再構成 AML 細胞株に対しても CDK4/6 阻害剤は有効であったため、CCND3 遺伝子変異以外の CDK4/6 阻害剤の有効性のメカニズムの存在も考えられます。今後はそのメカニズムの解明に加え、白血病化マウスを用いた CDK4/6 阻害剤の有効性の検証などを行う予定です。

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）
- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金（16K19193, 26221308, 15H05909）
- ・ 日本血液学会 平成 29 年度研究助成金
- ・ 黒住医学研究振興財団 研究助成金

<研究者のコメント>

本研究は、日本小児がん研究グループ（JCCG）の臨床試験(AML-05)の余剰検体をはじめとする、日本全国の医療機関から収集した多数の AML の臨床検体を用いることで実現しました。ご協力いただきました患者さん、ご家族、医療スタッフにあらためて感謝いたします。

本研究成果は AML の新規遺伝子変異をターゲットとして、既存の薬剤が有効である可能性を示したものです。つまり、新規の薬剤と比較して臨床応用へのハードルは低いと考えられ、少しでも早く患者さんに届けられるよう、今後も研究を継続していきます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Recurrent CCND3 mutations in MLL-rearranged acute myeloid leukemia

(MLL 再構成急性骨髄性白血病において頻発する CCND3 遺伝子変異)

著者：Hidemasa Matsuo, Kenichi Yoshida, Kazutaka Fukumura, Kana Nakatani, Yuki Noguchi, Saho Takasaki, Mina Noura, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Ai Okada, Yasuhito Nannya, June Takeda, Hiroo Ueno, Norio Shiba, Genki Yamato, Hiroshi Handa, Yuichiro Ono, Nobuhiro Hiramoto, Takayuki Ishikawa, Kensuke Usuki, Ken Ishiyama, Shuichi Miyawaki, Hidehiro Itonaga, Yasushi Miyazaki, Machiko Kawamura, Hiroki Yamaguchi, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akio Tawa, Yasuhide Hayashi, Hiroyuki Mano, Satoru Miyano, Yasuhiko Kamikubo, Seishi Ogawa, and Souichi Adachi

掲載誌：*Blood Advances*

<用語解説>

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。

< 参考図 >

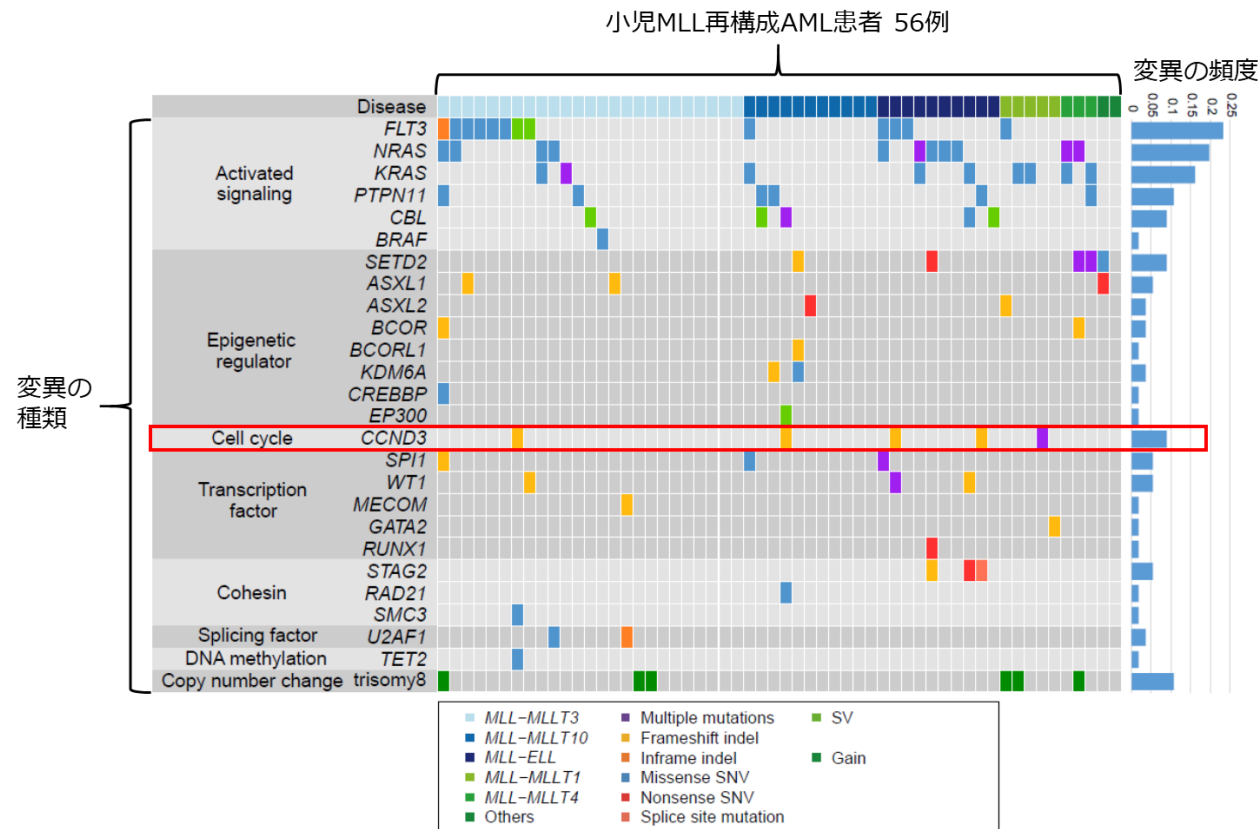


図1. 小児MLL再構成AMLの網羅的遺伝子解析により同定したCCND3遺伝子変異

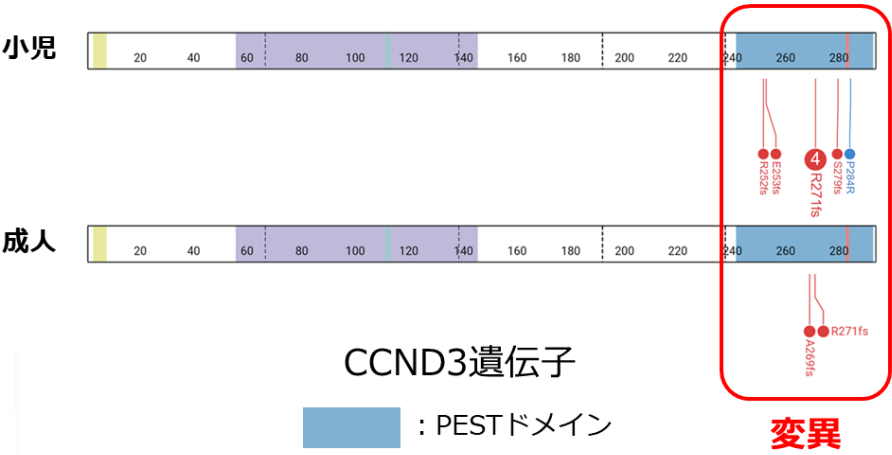


図2. 小児・成人MLL再構成AMLのCCND3遺伝子変異

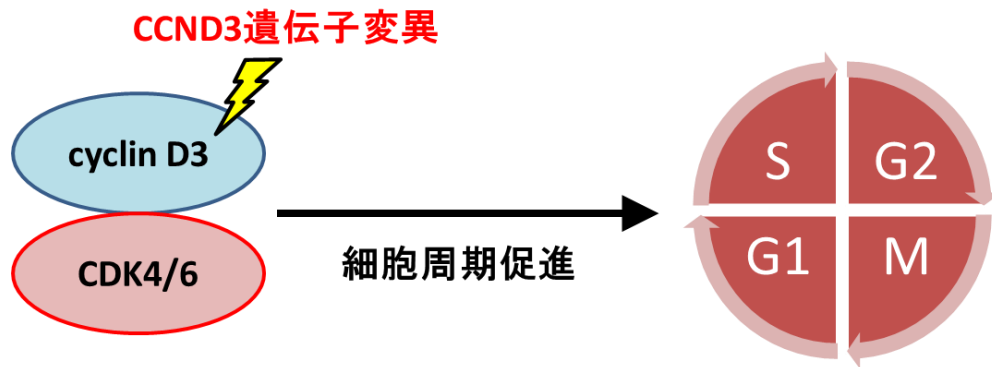


図3. cyclin D3(CCND3)はCDK4/6と複合体を形成し、細胞周期を促進する

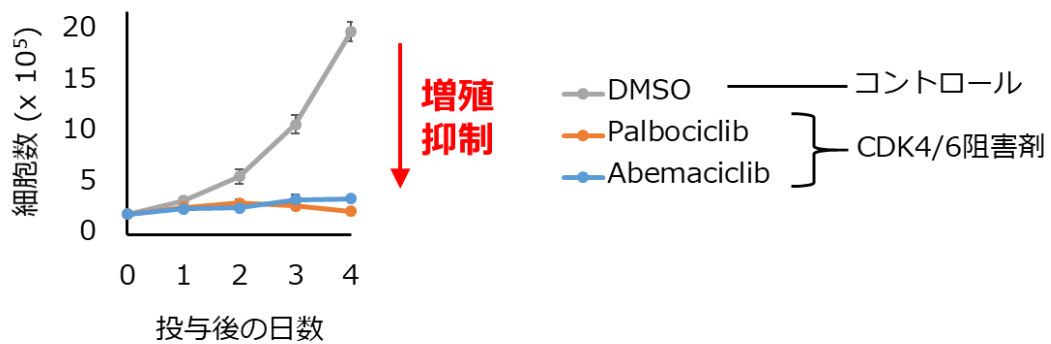


図4. AML細胞株に対するCDK4/6阻害剤の有効性