

# 急性骨髄性白血病の予後を予測する新規マーカーを発見 —リスクに応じた適切な治療につながる可能性—

## 概要

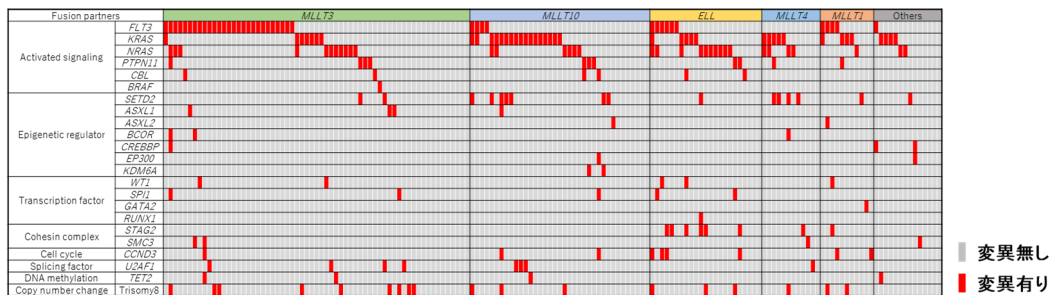
急性骨髄性白血病（AML）は、白血病細胞にみられる染色体異常の種類等に応じてリスク分類され、リスクに応じた治療が行われています。しかし、低～中間リスクとされた患者でも再発・死亡が相当数みられることから、患者の予後をより正確に予測できるマーカーの同定が必要とされています。

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）、小川誠司 同教授、足立壮一 同教授らの研究グループは、日本小児がん研究グループ（JCCG）による AML-05 臨床試験に登録された小児 AML 患者の検体を用いて、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。さらに、海外の AML 患者データセットを統合して解析し、*MLL* (*KMT2A*) 再構成という染色体異常を持つ AML 症例において、*KRAS* 遺伝子変異を持つ症例は予後不良であることを明らかにしました。興味深いことに、*KRAS* 遺伝子変異は、従来予後不良とされてきた染色体異常（*MLL* 再構成）パターンを持つ症例で頻度が高く、高リスクの患者群・低～中間リスクの患者群のいずれにおいても予後不良と関連していました。

以上より、*MLL* 再構成 AML 患者において *KRAS* 遺伝子変異の有無を調べることで、より正確なリスク分類が可能になり、リスクに応じた適切な治療の選択につながる可能性が考えられます。

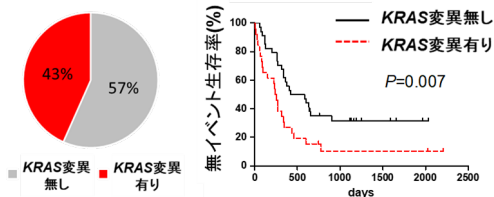
本研究成果は、2020 年 9 月 30 日午前 1 時（日本時間）に米国血液学会発行のオンライン雑誌「*Blood Advances*」に掲載されました。

### MLL再構成AMLにおける網羅的遺伝子解析結果



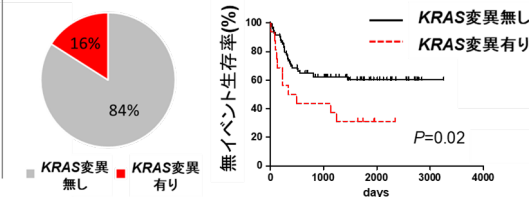
### 高リスクのMLL再構成パターン

MLLT10+MLLT4+MLLT1 (n = 60)



### 低～中間リスクのMLL再構成パターン

MLLT3+ELL+Others (n = 100)



図：MLL 再構成 AML 患者における網羅的遺伝子解析結果（上）と *KRAS* 遺伝子変異の頻度・予後への影響（下）

## 1. 背景

急性骨髄性白血病（AML）は、白血病細胞にみられる染色体異常の種類等に応じてリスク分類され、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などの強力な治療は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患者に行うことは好ましくなく、高リスクと考えられる患者に限定して行われています。しかし、低～中間リスクとされた患者でも再発・死亡例が相当数みられるなど、現在のリスク分類は決して満足できるものではありません。よって、患者の予後をより正確に予測できる新しいマーカーの同定が必要とされています。AMLのうち特に乳児～小児で頻度が高い病型である *MLL (KMT2A)* 再構成AMLではこれまでに、*MLL* 再構成のパターンによって予後が異なることは知られていましたが、共存する遺伝子変異の予後への影響はほとんど分かっていませんでした。

## 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）による臨床試験 AML-05 に登録された 56 例の小児 *MLL* 再構成AML 症例の検体を用いて、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。さらに、104 例の海外の小児AML患者のデータセットを統合して解析することで、*MLL* 再構成パターンごとの遺伝子変異の分布を明らかにしました（図1）。

次に、小児 *MLL* 再構成AMLにおいて検出された各遺伝子変異の予後への影響を調べたところ、*KRAS* 遺伝子の変異が予後不良に関与していることが分かりました（図2）。さらに、ドイツのグループとの共同研究により 81 例の成人 *MLL* 再構成AMLについても解析したところ、やはり *KRAS* 遺伝子変異を有する群は予後不良でした（図3）。一方で、581 例の *MLL* 再構成症例以外のAML症例についても解析を行いました。が、*KRAS* 遺伝子変異の予後との関連はみられませんでした。

最後に、高リスク（予後不良）とされている *MLL* 再構成パターン（*MLL-MLLT1Q*、*MLL-MLLT4*、*MLL-MLLT1*）を持つ症例と、それ以外の *MLL* 再構成パターンを持つ症例に分けて、*KRAS* 遺伝子変異の頻度と予後への影響を調べました。その結果、*KRAS* 遺伝子変異は高リスクの *MLL* 再構成パターンを持つ症例において約 43%と頻度が高く、一方でそれ以外の症例では 16%と頻度が低いこと、さらにいずれの患者群においても *KRAS* 遺伝子変異が予後不良と関連していることが明らかになりました（図4）。

よって、特定の *MLL* 再構成パターン（*MLL-MLLT1Q*、*MLL-MLLT4*、*MLL-MLLT1*）を持つ患者が高リスクである理由の少なくとも一部は高頻度の *KRAS* 遺伝子変異により説明される可能性があること、*MLL* 再構成パターンに基づくリスク分類に関わらず *KRAS* 遺伝子変異は予後不良に関与することが示されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

患者が *MLL* 再構成AMLと診断された際に、白血病細胞に *KRAS* 遺伝子変異がみられるか調べることで、より正確なリスク分類が可能になり、リスクに応じた適切な治療の選択につながる可能性が考えられます。今後は、さらに多数の検体を用いて *KRAS* 遺伝子変異の予後因子としての意義をより詳細に明らかにすること、また今回予後不良であることが判明した、*KRAS* 遺伝子を伴う *MLL* 再構成AMLに対する新規治療法の開発を行うことを予定しています。

## 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）

- ・ 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 (JP19ck0106329)
- ・ 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)

#### <研究者のコメント>

本研究は、日本全国の医療機関から収集した多数の AML 患者さんの臨床検体を解析す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、医療スタッフの皆様に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。

#### <用語解説>

**MLL (KMT2A) 再構成 AML**：MLL 遺伝子（別名：KMT2A 遺伝子）と様々な遺伝子の中で染色体転座（MLL 再構成）がみられる AML の一病型。MLL 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。

**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。

**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。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Fusion partner specific mutation profiles and *KRAS* mutations as adverse prognostic factors in *MLL*-rearranged AML

（*MLL* 再構成急性骨髄性白血病における融合パートナー特異的な遺伝子変異プロファイルおよび予後不良因子としての *KRAS* 遺伝子変異）

著者：Hidemasa Matsuo, Kenichi Yoshida, Kana Nakatani, Yutarou Harata, Moe Higashitani, Yuri Ito, Yasuhiko Kamikubo, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Ai Okada, Yasuhito Nannya, June Takeda, Hiroo Ueno, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akio Tawa, Satoru Miyano, Manja Meggendorfer, Claudia Haferlach, Seishi Ogawa, and Souichi Adachi

掲載誌：*Blood Advances*

DOI：<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002457>

<参考図>



図 1：MLL再構成 AML における再構成パターンごとの遺伝子変異の分布

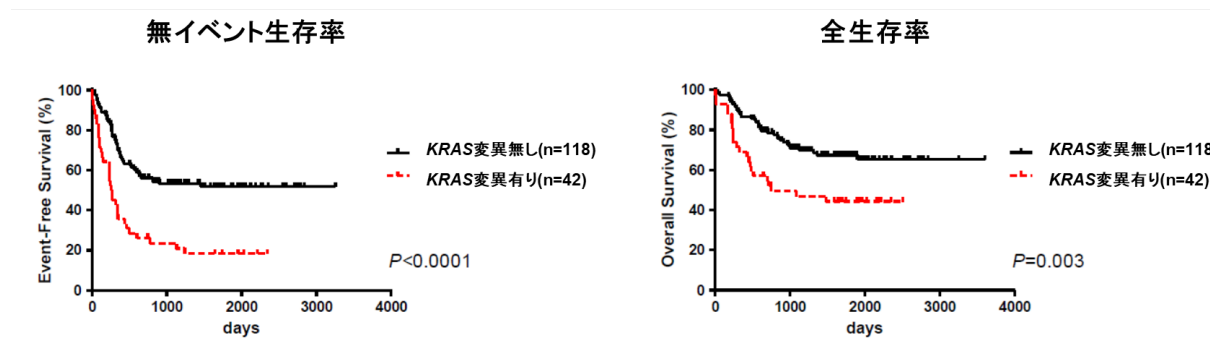


図 2：小児 MLL再構成 AML における KRAS 遺伝子変異の予後への影響

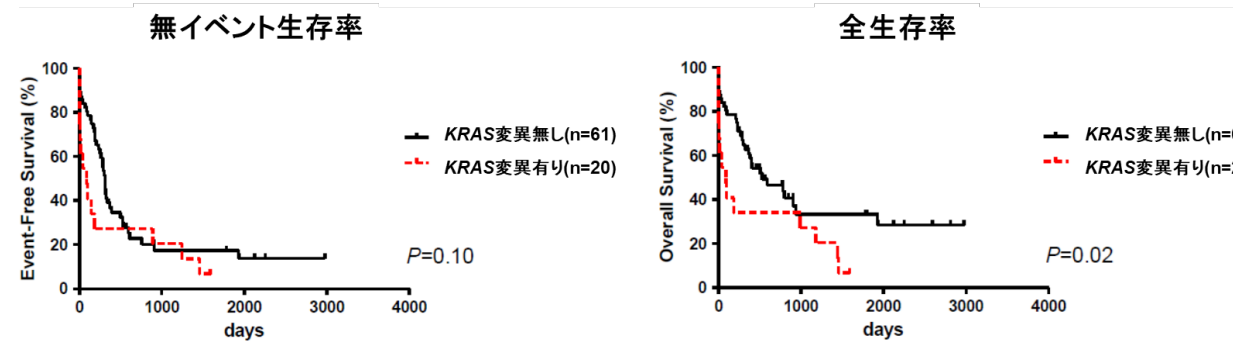


図 3：成人 MLL再構成 AML における KRAS 遺伝子変異の予後への影響

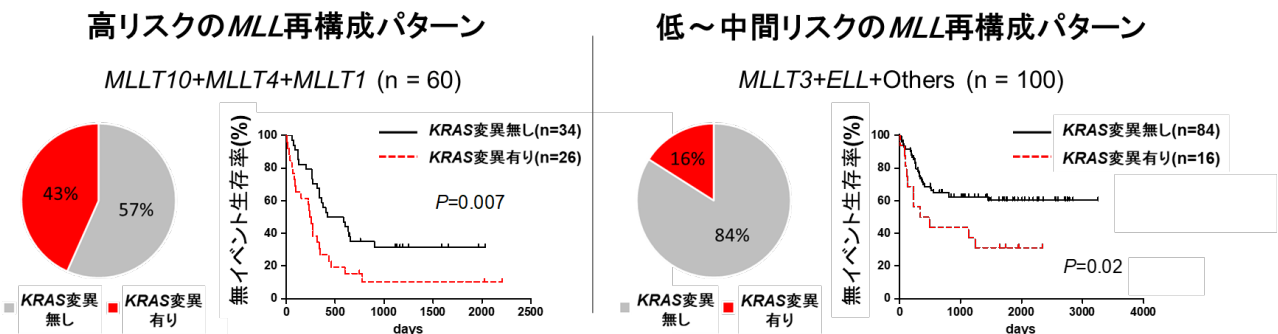


図 4：MLL再構成パターンごとの KRAS 遺伝子変異の頻度と予後への影響