

京都大学、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

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。

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、足立壯一 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。

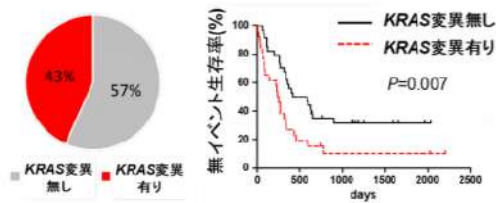
以上より、MLL 再構成 AML 患者において KRAS 遺伝子変異の有無を調べることで、より正確なリスク分類が可能になり、リスクに応じた適切な治療の選択につながる可能性が考えられます。

MLL再構成AMLにおける網羅的遺伝子解析結果



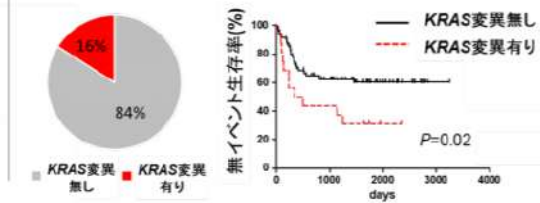
高リスクのMLL再構成パターン

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）

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。

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）。

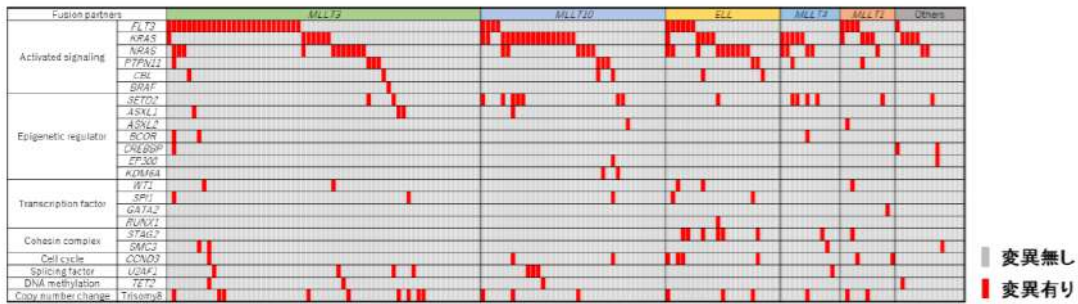


図 1：MLL 再構成 AML における再構成パターンごとの遺伝子変異の分布

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、KRAS 遺伝子変異の予後との関連はみられませんでした。

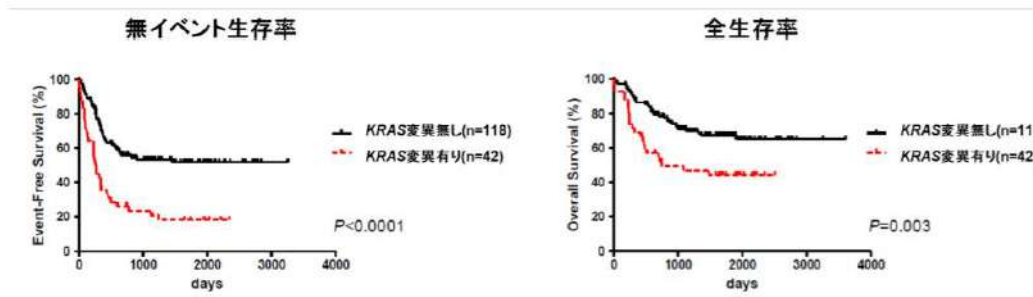


図 2：小児 MLL 再構成 AML における KRAS 遺伝子変異の予後への影響

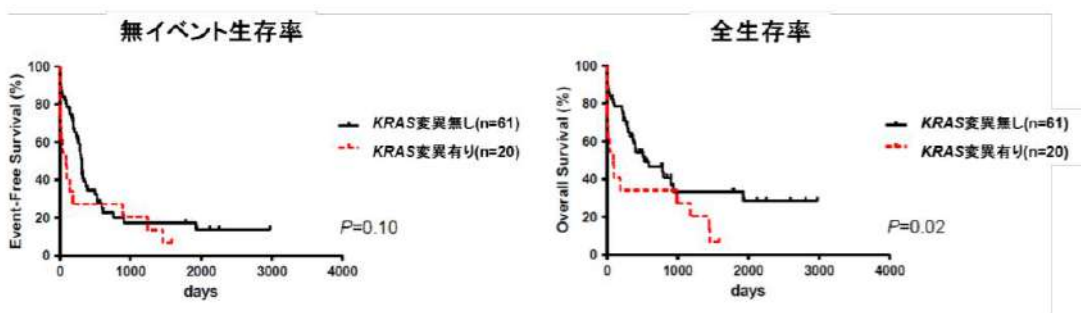


図 3：成人 MLL 再構成 AML における KRAS 遺伝子変異の予後への影響

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-MLLT10、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)。

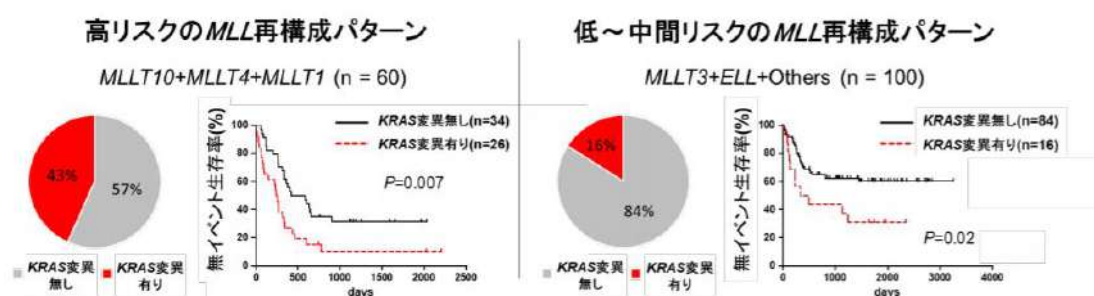


図 4 : MLL 再構成パターンごとの KRAS 遺伝子変異の頻度と予後への影響

よって、特定の MLL 再構成パターン (MLL-MLLT10、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。

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。

論文情報

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

雑誌: Blood Advances

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

研究成果発表資料

https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2020/200930_1.html