

(様式4)

学位論文の内容の要旨

原 勇介 印

Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome

(非Down症の小児急性巨核芽球性白血病における分子生物学的異常の予後解析)

[背景・目的]小児の急性骨髄性白血病(AML)は小児急性白血病の20%を占め、長期生存率は60~70%と未だに予後不良な疾患である(小児がん全体の長期予後は約80%と報告されている)。多剤併用化学療法や造血幹細胞移植による治療が行われるが、依然として標準治療は確立されておらず、多くの場合は多施設共同研究による臨床試験として治療が行われている。分子生物学的異常や治療反応性により、一部の症例においては長期予後の予測が可能となっており、臨床的意義が確立された因子を用いて治療層別化を行い、各リスク群に応じた強度の治療が行われる。2005年から2010年にかけて行われた日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のAML-05研究では、低リスク群、高リスク群、及び中間リスク群(低リスク群・高リスク群に含まれない群)の3群での層別化治療が行われ、長期予後はそれぞれ90%、50%、60%程度であった。現状では治療成績は頭打ちの状態であり、より精密なリスク層別化治療や分子標的薬等の新規治療薬の登場が期待されている。

非Down症の小児急性巨核芽球性白血病(AMKL)(FAB分類M7)は小児AMLの約10%を占める稀な疾患であり、特徴的な臨床像を持つことが知られている。かつては予後不良な疾患とされていたが、近年の研究では他のAMLと同等の治療成績を得ることが可能となっている。特徴的な分子生物学的異常は*RBM15-MKL1*融合遺伝子のみが知られていたが、近年の次世代シーケンサーによる網羅的解析により*CBFA2T3-GLIS2*や*NUP98-KDM5A*融合遺伝子がAMKLにおいて高頻度な分子生物学的異常として同定された。国際共同研究の結果から両融合遺伝子は予後不良因子である可能性が示唆されているが、各臨床研究グループで治療成績や分子生物学的異常の頻度は異なることが知られている。また、AMKLにおける新規分子生物学的異常と既知の分子生物学的異常や臨床的特徴・臨床経過との関連は詳細な報告がなく、より精密なリスク層別化治療の構築のための知見は不十分である。

[方法]本邦の臨床研究であるAML-05研究及びその先行研究であるAML99研究の臨床検体(AMKL44例、及びその他のAML459例)を用いて後方視的に解析し、AMKLの分子生物学的異常(*CBFA2T3-GLIS2*・*NUP98-KDM5A*・*RBM15-MKL1*を含む9種類の融合遺伝子、7種類の遺伝子変異、及び3種類の染色体異常)と臨床的特徴及び予後の関連を網羅的に解析した。PCR及びRT-PCRを行い、Sanger sequence法にて塩基配列を確認した。

[結果]AMKL44例を解析した結果、*CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-KDM5A*、*RBM15-MKL1*および*KMT2A*融合遺伝子をそれぞれ12(27%)、4(9%)、2(5%)、及び3(7%)例で認めた。AMKL以外のAML症例459例においても*CBFA2T3-GLIS2*、*NUP98-KDM5A*、*RBM15-MKL1*を解析したところ*NUP98-KDM5A*を3例で認めたが、他は認めずAMKLに特異的であった。遺伝子変異解析ではAML44例中17例(39%)でなんらかの変異を認めたが(*FLT3-ITD*・*NRAS*・*KRAS*・*KIT*・*WT1*及び*GATA1*)、他のAML症例と比較すると低頻度であった。染色体解析では複雑核型・付加的21番染色体トリソミー・hyperdiploidy(47本以上の染色体を持

つ核型)をそれぞれ22(50%)、16(36%)、及び23(52%)例で認め、他のAML症例と比較し高頻度の傾向であった。

Kaplan-Meier曲線による生存解析では*CBFA2T3-GLIS2*陽性例は4年全生存率(4-year OS) (41.7% vs 66.4%, $P = 0.193$)・4年無イベント生存率(4-year EFS) (16.7% vs 44.1%, $P = 0.068$)ともに陰性例より低い傾向であった。更に3年累積再発率(3-year CIR)は有意に*CBFA2T3-GLIS2*陽性例で高値であり(75.0% vs 35.7%, $P = 0.024$)、陽性例における高い再発リスクが示唆された。全ての*CBFA2T3-GLIS2*陽性例が再発・非寛解等のイベントを契機に造血幹細胞移植を施行されていた。以上の結果から*CBFA2T3-GLIS2*陽性例はAMKLにおいて予後不良因子であることが示唆された。多変量解析では、*CBFA2T3-GLIS2*のみOSにおいて独立した予後不良因子であり(HR 4.34、95%CI 1.31-14.38)、EFSにおいては*CBFA2T3-GLIS2*(HR 2.95、95%CI 1.20-7.23)及び*NUP98-KDM5A*(HR 3.99、95%CI 1.07-14.91)が独立した予後不良因子であり、既報と同様の傾向であった。一方でhyperdiploidyはKaplan-Meier解析では有意に予後良好な4-year OSであった(70.9% vs 44.1%, $P = 0.048$)。

[結論]本研究では小児AMKLの網羅的な分子生物学的異常を明らかにし、またその臨床的意義を検討した。AMKLにおいて*CBFA2T3-GLIS2*融合遺伝子は高頻度な独立予後不良因子であった。*NUP98-KDM5A*は多変量解析において独立した予後不良因子となる可能性が示された。これらの分子生物学的異常と臨床経過・予後の関連を解析することで、より適切なリスク層別化治療の構築や、新規薬剤の開発・適応の拡大が進展することが期待される。