

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

大和玄季 印

Clinical features and prognostic impact of *PRDM16* expression in  
adult acute myeloid leukemia  
(成人急性骨髄性白血病における*PRDM16*発現の臨床的特徴と予後への影響)

## 【背景・目的】

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia (AML)) は染色体異常や遺伝子異常から特徴づけられる非常にヘテロな血液腫瘍である。これらの異常のいくつかは予後に相関しており、実臨床において予後予測のバイオマーカーとして用いられている。近年の次世代シーケンサーの登場により、網羅的な遺伝子解析が行われ、*DNMT3A*や*IDH1/2*などの遺伝子変異が複数同定された。しかしながら、これらの技術を用いても予後の予測が難しい一群が存在することも事実であり、この一群の分子生物学的背景を明らかにすることが今日の課題となっている。

2011年には*NUP98-NSD1*融合遺伝子が成人・小児AML患者で同定され、予後不良因子として報告された。更に、我々の研究グループは小児AML患者において、*NUP98-NSD1*をもつ症例と同様の遺伝子発現パターンを呈する症例が予後不良であることを同定し、それらの症例で*PRDM16*(*MEL1*) 遺伝子が高発現になる事を特定した。*PRDM16*は造血幹細胞の維持に必須の遺伝子とされており、また、*MECOM*(*EVII*) 遺伝子から選択的にスプライスされた*MDS1/EVII*の相同遺伝子である。*MECOM*遺伝子に関しては、成人・小児AML患者においてその高発現が予後不良であるという複数の報告がされている。*PRDM16*遺伝子は*MECOM*遺伝子と同様にPRドメインを持ち、がん抑制遺伝子として働いていると考えられている。一方で、何らかの働きによりこのPRドメインが欠失したisoformが過剰発現することで白血病を誘発すると考えられている。我々は昨年、この*PRDM16*遺伝子の高発現が小児AMLにおいて重大な予後不良因子であることを報告した。その一方で成人AMLにおける*PRDM16*遺伝子発現の報告はこれまでになく、その意義は不明である。本研究は成人AMLを対象に*PRDM16*発現解析を行い、その意義を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

1996年から2005年の間に群馬大学と関連施設で初発のAMLと診断された151名を対象とした。ダウン症、急性前骨髄性白血病は研究対象から除外している。患者から得られたcDNAを用いてリアルタイムPCR法によって*PRDM16*, *MECOM*, *ABL1*遺伝子の発現測定を行った。*ABL1*遺伝子は内在性コントロール遺伝子として用いており、過去の論文から*PRDM16/ABL1* > 0.01, *MECOM/ABL1* > 0.1をそれぞれ高発現と定義した。これらの発現と臨床的特徴、その他の分子生物学的背景、予後との相関を調査した。

## 【結果】

151例中47例(31%)が*PRDM16*高発現であった。*PRDM16*高発現は*DNMT3A*, *NPM1*遺伝子変異や*KMT2A-PTD*を高率に合併していた。特筆すべきことに、*PRDM16*高発現症例は低発現症例と比較して、有意に非寛解症例で多く同定された(48% vs. 21%,  $P = 0.002$ )。また、5年全生存率においても有

意差を持って*PRDM16*高発現群で不良であった(18% vs. 34%,  $P = 0.002$ )。この傾向は65歳未満でも同様であった(21% vs. 50%,  $P = 0.001$ )。また、65歳未満かつ染色体異常によるリスク分類から、予後が不明な一群である中間リスク群に限定し、更に予後不良因子である*FLT3*-ITD陽性例を除いた症例に限定した所、同じく*PRDM16*高発現症例が予後不良であった(5年生存率 25% vs. 59%,  $P = 0.009$ )。*MECOM*遺伝子に関しては151例中25例(17%)が高発現であり、高発現群は低発現に比較して有意に予後不良であった。また、多変量解析を行った所、*PRDM16*高発現、*MECOM*高発現はいずれも独立した予後不良因子であった。*PRDM16*高発現と*MECOM*高発現は比較的相互排他的であるため、いずれか一方でも高発現となる群といずれも低発現になる群に分けて予後の検討を行った所、いずれか一方でも高発現となる群の予後が有意に不良であった(5年全生存率 17% vs. 38%,  $P < 0.001$ )。

#### 【考察】

本研究は我々の小児AMLの報告と同様に、*PRDM16*高発現が成人AMLにおいても非寛解症例に有意に多く、予後不良である事を示している。小児AMLでは*PRDM16*高発現は成人AMLで稀である*NUP98-NSD1*と高率に合併をしているが、成人AMLでは*PRDM16*高発現は小児AMLで稀である*DNMT3A*変異と高率な合併を認めていた。興味深いことに、*NUP98-NSD1*と*DNMT3A*変異はいずれもDNAメチル化を介して白血病を誘発すると考えられている。*NUP98-NSD1*はヒストンH3K36の異常な高メチル化を引き起こし、*HOX*遺伝子の発現によってがん遺伝子を強制的に活性化する。一方で*DNMT3A*変異は*HOX*に対して全体的な低メチル化パターンを付与する。これらの機序が*PRDM16*高発現と関係性があるかは更なる検討が必要であるが、本研究と先行研究の結果から*PRDM16*高発現は成人、小児いずれにおいても不良な予後を予測する重要なバイオマーカーであると考えられる。更に本研究では、*PRDM16*高発現と*MECOM*高発現を組み合わせることによって、より多くの予後不良症例を検出できることを示した。これらの結果はこれまで予後の予測が困難であった一群の多くの症例に対して、正確な予後の予測と適切な強度の治療介入が可能になる事を示唆している。

#### 【結果】

本研究により成人AMLにおいて*PRDM16*高発現が不良な予後と相関していることが分かった。*PRDM16*発現が今後のリスク層別や治療選択のためのバイオマーカーとして有用である可能性が示された。