



令和6年3月26日

報道関係各位

国立大学法人弘前大学

**ダウン症候群に合併した骨髄性白血病の新規原因遺伝子と予後因子を発見****【本件のポイント】**

- ・本研究では、ダウン症候群に発症する血液がんの大規模遺伝子解析を実施しました。その結果、ダウン症候群に伴う骨髄性白血病（以下ML-DS）の新規ドライバー遺伝子<sup>#1</sup>を多数発見し、ML-DSの発症に関わる遺伝子変異の全体像が明らかになりました。
- ・同一の化学療法を受けた177名のML-DS患者の予後解析から、*CDKN2A*、*TP53*、*ZBTB7A*と*JAK2*遺伝子の変異が予後不良と関連することを明らかにしました。
- ・今回の研究成果は、ML-DSの発症機構の解明に役立つとともに、本症の治療戦略や治療法の開発に繋がると考えられます。

**【本件の概要】**

ダウン症新生児の5～10%には、一過性異常骨髄増殖症（以下TAM）と呼ばれる前白血病が発症します。その多くは自然寛解しますが、約20%は真の白血病であるML-DSを発症します。以前、我々はTAMからML-DSへの進展に関与するコヒーシン複合体などの遺伝子変異を発見しましたが、全貌を解明するには解析症例数がまだ十分ではありませんでした。また、ML-DSは化学療法への反応が良好で約80～90%の症例が長期生存しますが、再発例や寛解困難例の予後は極めて不良です。しかし、どのような患者さんが予後不良群になるかは予測不能でした。

弘前大学大学院医学研究科地域医療学講座 伊藤悦朗特任教授（令和2年まで同小児科教授）と同小児科学講座 佐藤知彦助教、金崎里香助教、土岐力講師、照井君典教授らと京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座 小川誠司教授らのグループは、国立がん研究センターがん進展研究分野 吉田健一分野長、筑波大学医学医療系解剖学発生学講座 高橋智教授、京都大学大学院医学研究科臨床統計学講座 田中司朗特定教授らとの共同研究により、143例のTAM、204例のML-DS、34例の非ダウン症児に発症した急性巨核芽球性白血病（以下AMKL）に対して網羅的遺伝子解析を行ない、本症にみられる遺伝子異常の全体像を解明し、4つの予後不良因子（*CDKN2A*、*TP53*、*ZBTB7A*と*JAK2*遺伝子変異）を見出しました。

本研究結果は、米国血液学会誌「**Blood**」（米国時間2024年3月21日（木）付の電子版）に掲載されました。

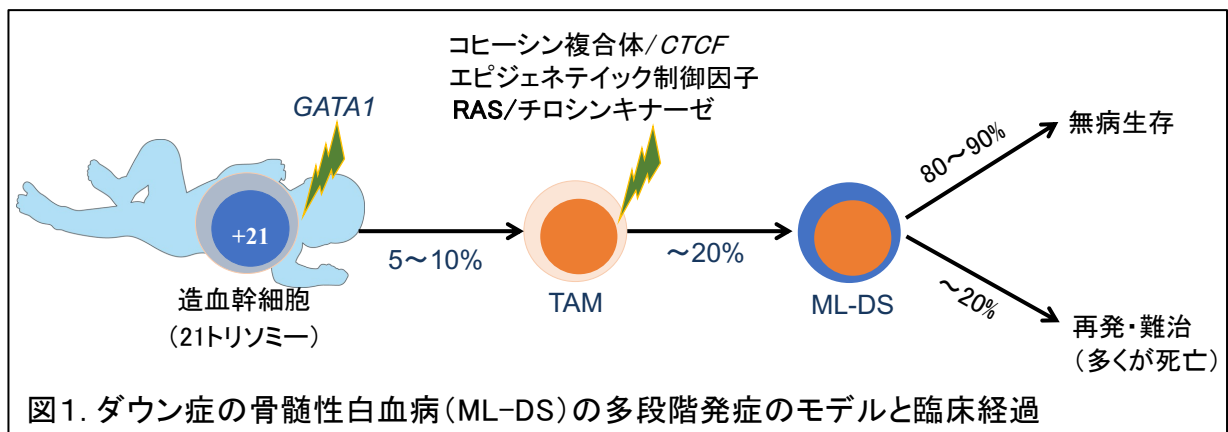


## 【詳しい研究内容について】

## 1. 研究の背景

ダウン症候群は 21 番染色体の過剰（トリソミー）が原因で起こるヒトで最も多い染色体異常です。ダウン症は白血病発症リスクが非ダウン症に比較して 10～20 倍とされ、さらに ML-DS に限ると、そのリスクは 400～500 倍とされています。このダウン症候群にみられる ML-DS は、発症までの過程が特異であることから注目されています。まず、新生児の 5～10% に、TAM と呼ばれる血液疾患が発症します。TAM の多くが自然寛解しますが、寛解例の約 20% は生後 3 年以内に ML-DS を発症します（図 1）。

TAM や ML-DS をはじめとして「がん」は「ゲノム<sup>注2</sup>」の異常（遺伝子変異<sup>注3</sup>）によって起こる病気であると考えられています。我々は、全ての TAM でみられる GATA1 変異の他、白血病への進展に関わる遺伝子異常に着目して研究を進めてきました。ML-DS への進展に必要な付加的な遺伝子異常を同定するため、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行い、TAM にコヒーシンなどの遺伝子異常が加わり ML-DS に進展することを明らかにしました（Nature Genetics 2013）（図 1）。この研究により、白血病進展の大まかな道筋が示されました。しかし、解析症例数は ML-DS に起こる遺伝子異常の全体像を把握するには不十分でした。一方、初発の ML-DS は、化学療法によく反応し、治療成績のよい疾患群です。これとは対照的に、再発例や化学療法に反応の悪い患者さんは、極めて予後不良の経過をたどります（図 1）。しかし、どのような患者さんが再発するかについては分かっていませんでした。



## 2. 研究の内容・成果

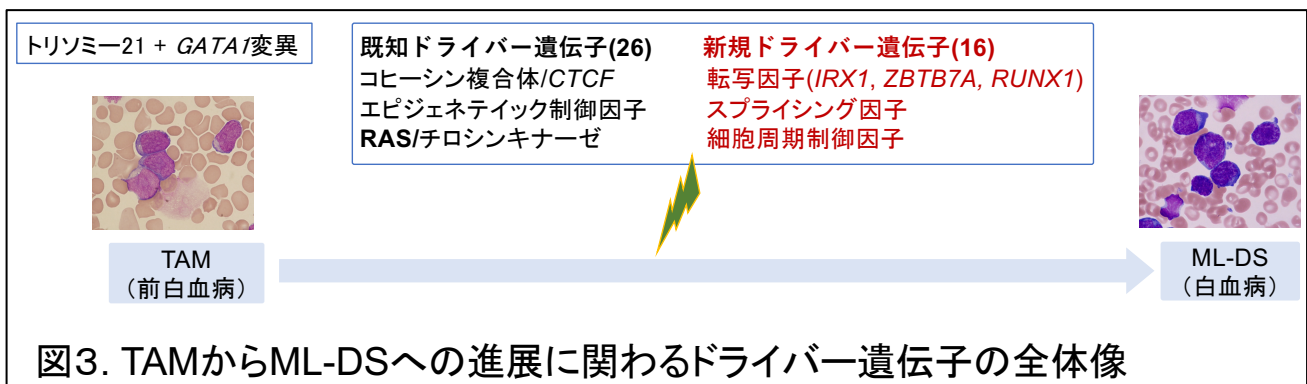
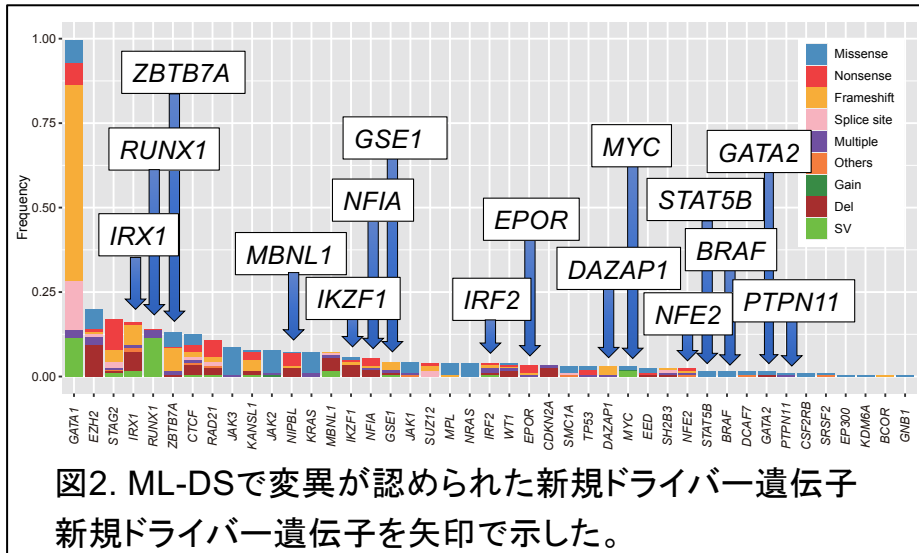
## 【ダウン症候群児に発症する血液がんの大規模遺伝子解析を実施】

がん細胞において生じている遺伝子異常は、症例によっても大きく異なるため、ML-DS 症例における遺伝子変異のプロファイルを明らかとするためには、多数の症例を対象として、網羅的にゲノムの塩基配列を解読することが重要です。今回、全国の日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）の施設から集まった多症例の網羅的遺伝子解析を行い



ました。最初に、共同研究チームは、次世代シーケンサーを用いて、39例のML-DS症例について、ゲノムのうちタンパクをコードする領域（エクソン）の全塩基配列を徹底的に解読することにより（全エクソンシーケンス）、その遺伝子変異の網羅的解析を行いました。以前全エクソンシーケンスを行った14症例と合わせて53例のML-DSのデータを解析し、6つの新規ドライバー遺伝子を含む20のドライバー遺伝子を同定しました。

この結果を受けて、143例のTAM、204例のML-DSと34例の非ダウン症児に発症したAMLの検体について、全エクソンシーケンスで同定した遺伝子や白血病で高頻度に変異がみられる他の遺伝子群（計343遺伝子）を詳細に検索しました。その結果、TAMではGATA A1以外の遺伝子変異はきわめて稀であるが、ML-DSではコヒーシン複合体、CTCF、エピゲノム<sup>註4</sup>の制御因子（45%）、およびRAS/チロシンキナーゼなどのシグナル伝達系分子をコードする遺伝子群に高頻度に変異が存在することを確認しました。さらに、今回の研究により、計16の新規ドライバー遺伝子を同定しました（図2）。中でも、IRX1、RUN X1とZBTB7Aの変異が最も高頻度でした。また、IRX1とIRF2は、これまでヒトの悪性腫瘍で変異の報告のない遺伝子でした。これらの結果は、これまでのML-DSのドライバー遺伝子の全体像を大きく変えるものでした（図3）。





### 【ML-DSで高頻度に観察された新規ドライバー遺伝子の機能解析】

TAM から ML-DS を引き起こす仕組みを解明し、新規治療法の開発につなげるため、頻度が高い新規ドライバー遺伝子 *IRX1*、*ZBTB7A* と *RUNX1* に焦点を絞り、機能解析を行いました。

ML-DS に認められた *IRX1* と *ZBTB7A* 変異は、ほとんどが機能喪失変異<sup>注5</sup>と考えられました。幸運なことに、*IRX1* と *ZBTB7A* の変異陽性 ML-DS 細胞株が見つかりましたので、その細胞株を用いて機能解析を行いました。ML-DS は AMKL の一つですが、野生型 *IRX1* の発現は *IRX1* 変異陽性 ML-DS 細胞株の増殖を抑制し、巨核球・赤血球分化を誘導することが分かりました (図4)。

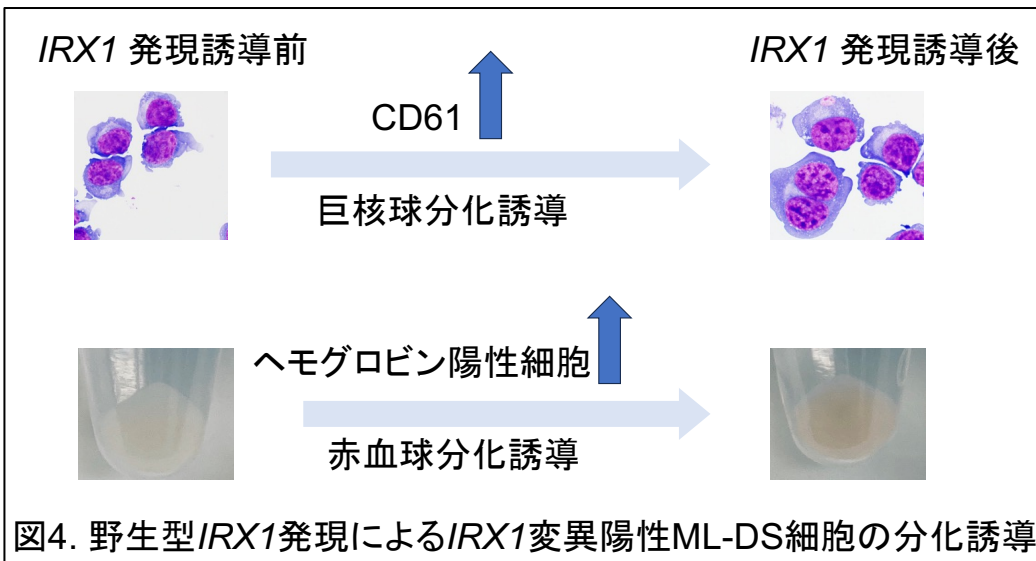


図4. 野生型*IRX1*発現による*IRX1*変異陽性ML-DS細胞の分化誘導

野生型 *ZBTB7A* も ML-DS 細胞株の増殖を抑制しますが、興味深いことに *ZBTB7A* と *IRX1* 遺伝子は共通して *MYC* シグナリング・パスウェイを抑えることで、ML-DS の腫瘍抑制因子として働いていることを見出しました。ARV-825 などの BRD4 阻害薬は *MYC* のスーパーエンハンサーを抑制して *MYC* の発現を抑制します。実際、解析した全ての ML-DS 細胞株はその他の AML 細胞株に比較して、ARV-825 に対して高い感受性を示し、*MYC* が治療標的になることが示されました (図5)。

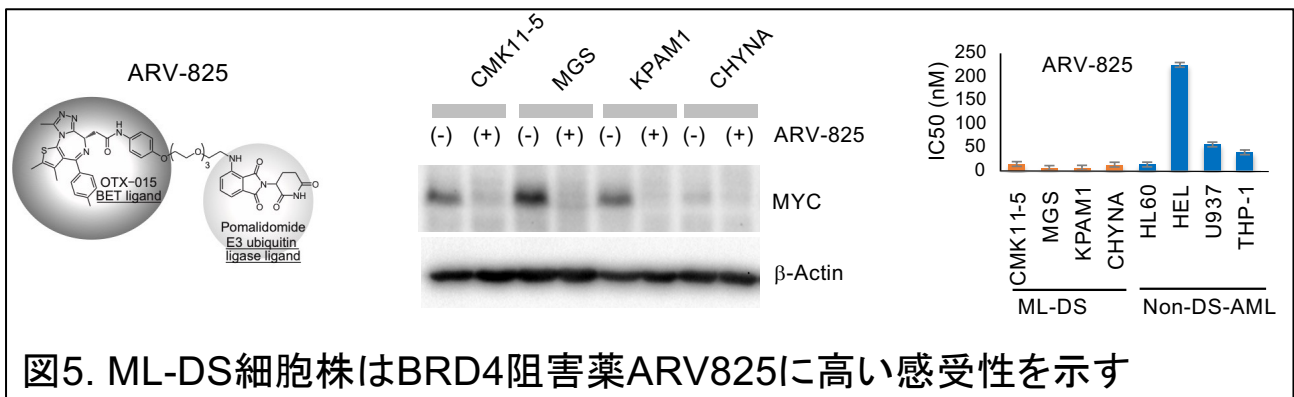
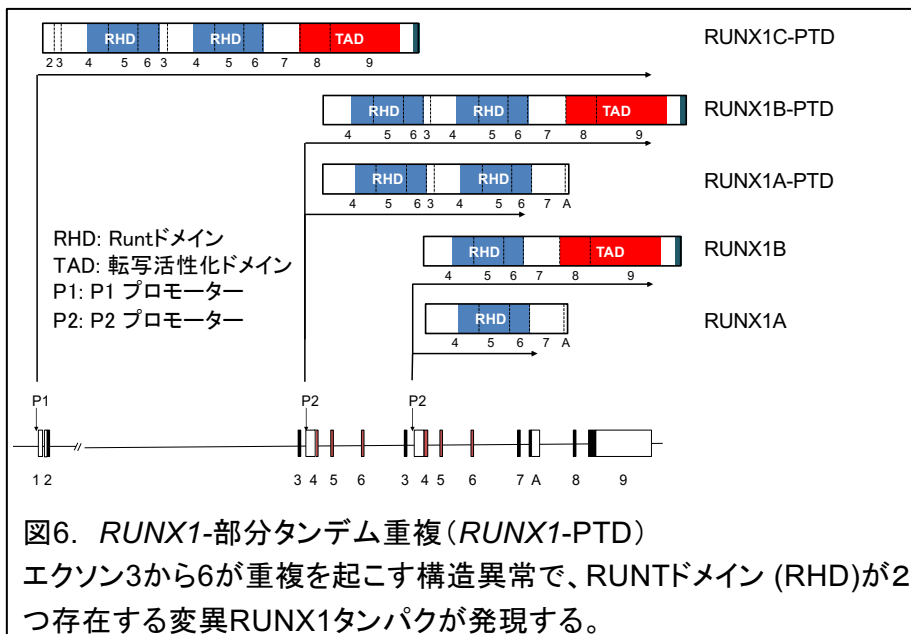


図5. ML-DS細胞株はBRD4阻害薬ARV825に高い感受性を示す



一方、*RUNX1*遺伝子は21番染色体上のTAM/ML-DSの発症に関わる領域に存在し、造血細胞の発生を司っています。驚いたことに、ゲノム解析で、*RUNX1*の部分タンデム重複 (*RUNX1*-PTD) がML-DSの13.7%に検出されました (図2)。ほとんどがエクソン3から6が重複を起こす構造異常<sup>註6</sup>で、DNA結合ドメインであるRuntドメインが2つ重複する変異*RUNX1*タンパクが発現していることが分かりました (図6)。白血病では多くの*RUNX1*融合遺伝子や変異が報告されていますが、*RUNX1*-PTDの報告は殆どありませんでした。*RUNX1C*-PTDはDNA結合ドメインが二つに増加していますが、転写活性化能の低下と細胞内局在の異常を認め、機能喪失変異と考えられました。正常の*RUNX1*遺伝子には二つのプロモーターが存在し、P1プロモーターからは*RUNX1C*アイソフォーム、P2プロモーターからは*RUNX1A*と*RUNX1B*アイソフォームが発現します。最近の研究により、ML-DSの発症には、*RUNX1C*に対する*RUNX1A*の過剰発現が重要であることが示されました。*RUNX1*-PTD 構造異常では、P2プロモーターが重複し、*RUNX1A*と*RUNX1B*に加え、*RUNX1A/B*-PTDも発現します。一方、P1プロモーターからは*RUNX1C*が発現しなくなり、*RUNX1C*-PTDのみが発現します。このため、*RUNX1A*/*RUNX1C*の比率が高くなると考えられます。このことがTAMからML-DSの進展に重要な役割を果たしていることが推定されました。

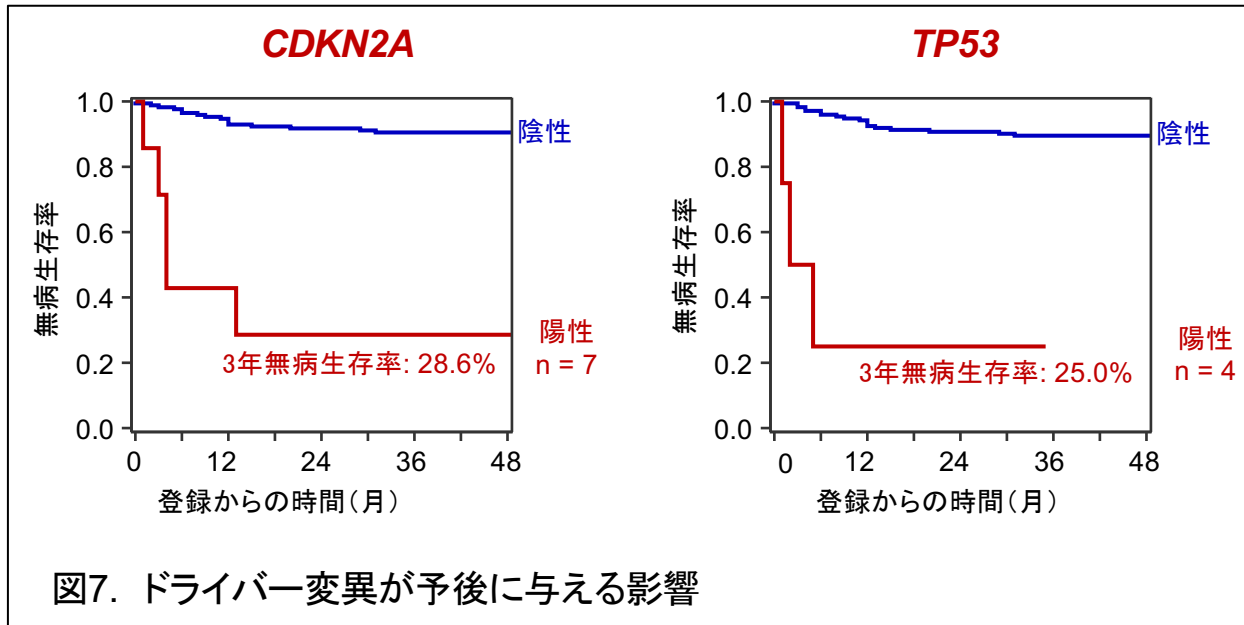


### 【診断時のドライバー変異が予後に与える影響】

治療プロトコルは最も重要な予後因子とも言えます。本研究で遺伝子解析を行なったML-DS症例には、同一の治療プロトコル (ML-DSに対する前方視的臨床研究JPLSG A ML-D05とAML-D11) で治療されたで177例が含まれていました。この177例のML-DSの予後解析から、予後不良に関係するドライバー遺伝子 (*CDKN2A*、*TP53*、*ZBTB7A*、*JAK*



2) を発見しました。特に、*CDKN2A*の欠失と*TP53*変異は最大の予後不良因子であることが明らかになりました（図7）。



## 今後の展望

今回の研究により、多数の新規ドライバー遺伝子が見つかり、ML-DSの遺伝子変異の全体像が劇的に変わりました。この研究成果は、ML-DSの発症メカニズムを解明する上で、重要な基盤になると期待されます。*CDKN2A*、*TP53*、*ZBTB7A*と*JAK2*は、ML-DSの予後不良と関連する初めての遺伝子です。将来の臨床試験において、リスク層別化に利用することができると考えられます。さらに、新規ドライバー遺伝子が判明したことで、これらを標的にした新たな治療法の開発が期待できます。

## 発表論文

雑誌名： Blood

タイトル： Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms

著者： 佐藤知彦,\* 吉田健一,\* 土岐力,\* 金崎里香,\* 照井君典,\* 佐伯龍之介, 小島正美, 越智陽太郎, 水野聖哉, 吉原雄大, 上地珠代, 剣持直哉, 田中司朗, 松林潤, 騎西健太, 工藤耕, 湯沢健太郎, 高橋祐果, 田中龍彦, 山本洋平, 小林明恵, 神尾卓也, 佐々木伸也, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 村松秀城, 濱麻人, 長谷川大輔, 佐藤篤, 康勝好, 唐川修平, 小林正夫, 原純一, 種山雄一, 今井千速, 長谷川大一郎, 藤田直人, 吉富誠弘, 岩本彰太郎, 大和玄季, 才田聡, 清河信敬, 出口隆生, 伊藤雅文, 松尾英将, 足立壯一, 林泰秀, 多賀崇, 齋藤明子, 堀部敬三, 渡邊健一郎, 富澤大輔, 宮野悟, 高橋智, 小川誠司,† 伊藤悦朗†

\*筆頭著者

†責任著者



【情報解禁日時】 なし

## 研究費

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤A

「ダウン症候群に伴う急性巨核球性白血病の多段階発症の分子機構」 (26253061)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤A

「ダウン症候群に合併する急性巨核芽球性白血病の多段階発症の分子機構」 (18H04039)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤B

「ダウン症候群に伴う急性巨核芽球性白血病発症の分子機構の解明と分子標的療法の開発」 (21H02877)

国立研究開発法人 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)

「Down症の急性巨核芽球性白血病発症を予測する革新的バイオマーカーの開発」 (JP20cm0106407)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤C

「巨核球造血におけるホメオドメイン転写因子 IRX1 の機能解析」 (18K07782)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤C

「赤血球分化における転写因子 IRX1 の機能の解明」 (21K07766)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤C

「GATA1 遺伝子変異による白血病発症の分子機構の解明」 (17K10094)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤C

「ダウン症関連白血病における転写制御破綻機序の解明」 (20K08249)

独立行政法人 日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤C

「タンデム重複変異RUNX1の白血病発症における機能解析」 (20K08201)

## 用語解説

<注1：ドライバー遺伝子・ドライバー>



異常をきたすことで、がんの発生・進行などの直接的な原因となる遺伝子のこと。がん遺伝子とがん抑制遺伝子からなる。ドライバー遺伝子に生じ、がんの発生や進行に関与する異常をドライバー（ドライバー異常）と呼ぶ。

<注2：ゲノム>

ある生物のもつ全ての遺伝情報、あるいはこれを保持するDNAの全塩基配列。タンパクのアミノ酸配列をコードするコーディング（エクソン）領域とそれ以外のノンコーディング領域に大別される。

<注3：遺伝子変異>

細胞の遺伝情報を担うゲノムDNAの配列の変化。がん細胞では、染色体全体の数が増加あるいは減少する大きな構造変化・染色体数の異常から、一塩基のみが変化する変異まで、多様な遺伝子の変異が認められる。

<注4：エピゲノム>

DNAの塩基配列情報の変化を伴わずに遺伝子の発現を調整する機構であり、発生・細胞の分化、発がんにおいても重要なメカニズムと考えられている。DNAのメチル化や脱メチル化による遺伝子発現の制御が代表的。

<注5：機能喪失変異>

遺伝子の機能を減じたり消失させたりする変異。対義語は機能獲得変異。

<注6：構造異常>

ゲノムDNAに生じる異常のうち、長さが数十塩基対以上（典型的には数千から百万塩基対以上）のものや、染色体をまたいだ異常を指す。短い挿入・欠失や一塩基置換とは区別される。欠失、タンDEM重複、逆位、転座に分類される。

【取材に関するお問い合わせ先】

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| （所属）     | 大学院医学研究科地域医療学           |
| （役職・氏名）  | 特任教授・伊藤悦朗               |
| （電話・FAX） | 0172-39-5070            |
| （E-mail） | eturou@hirosaki-u.ac.jp |