

「AYA 世代に多い白血病の原因を解明

～革新的な治療法へ期待～

1. 発表者： 間野 博行

(東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞情報学分野 教授)

2. 発表のポイント

- ◆ AYA 世代 (adolescence and young adult:思春期-若年成人、注1) の最も多いがんの一つである B 細胞性急性リンパ性白血病の原因は不明でしたが、今回の研究で AYA 世代 B 細胞性急性リンパ性白血病 (注2) の約 65%について、その原因となるがん遺伝子を解明しました。
- ◆ 最も多く見られた原因遺伝子は、本研究で新たに発見された融合型がん遺伝子 DUX4-IGH (注3) であり (全体の約 16%)、DUX4-IGH が白血病の直接的な原因であることが証明されました。
- ◆ DUX4-IGH の働きを抑制することにより革新的な治療法につながることを期待され、また DUX4-IGH を含む融合遺伝子群は新たな予後予測バイオマーカーとなります。

3. 発表概要：

AYA 世代のがんの多くは原因が不明です。なかでも B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia: B-ALL) は AYA 世代に最も頻度の高いがんの一種ですが、9 割近くが原因不明なままでした。

東京大学大学院医学系研究科の間野博行教授らのグループは、AYA 世代の B-ALL 白血病細胞を次世代シーケンサーにより網羅的に解析することで、B-ALL の約 65%の症例が何らかの融合型がん遺伝子を有することを発見しました。そのうち、最も多く (約 16%) 見られたのは全く新しいがん遺伝子 DUX4-IGH 融合遺伝子で、2 番目に多いものは ZNF384 (注4) 融合遺伝子、3 番目に多いものは新規 MEF2D (注5) 融合遺伝子でした。

DUX4 はこれまで発がんとの関わりは知られていなかった遺伝子ですが、AYA 世代 B-ALL においては、DUX4 遺伝子の後ろ側が削れた上で免疫グロブリン遺伝子 H 鎖 (以下、IGH、注6) 座に挿入されて融合し (図1)、大量の DUX4-IGH の融合タンパクが産生されることが新たに明らかになりました (図2)。この融合タンパク質は強力な発がん能を獲得しており、DUX4-IGH 融合タンパクをネズミの B 細胞で産生させるとネズミは白血病を発症すること、また DUX4-IGH を持っている B-ALL 細胞株で DUX4-IGH の発現を低下させると細胞死が誘導されることも確認されました。さらに DUX4-IGH あるいは ZNF384 融合型がん遺伝子を有する白血病は予後良好群 (注7) に属し、MEF2D 融合型がん遺伝子陽性の白血病は予後不良群 (注7) に属することも明らかになりました。

本研究は、これまで発症原因が不明であった AYA 世代白血病の多くの症例における原因を解明しただけでなく、その治療法・予後予測マーカーの提案へとつながる新たながん遺伝子を発見した画期的な成果です。この発見は AYA 世代 B-ALL に対する新しい分子標的治療法開発や、同疾患の予後予測診断法の速やかな実用化につながることを期待されます。

4. 発表内容：

AYA 世代のがんは、これまであまり解析がなされておらず、その原因が殆ど不明です。治療法についても、小児がんの治療と成人がんの治療のどちらに準じて行うべきか未だ確立して

いません。AYA 世代の代表的ながん種は B-ALL ですが、9 割以上においてがん遺伝子・発がん機構がわかっておらず、有効な分子標的療法も存在しません。小児 B-ALL の多くが MLL 融合遺伝子や TEL-AML1 融合遺伝子が原因であることがわかっている一方、成人 ALL は BCR-ABL1 融合遺伝子が発がんの原因と考えられています。ところが AYA 世代 B-ALL は、これらがん遺伝子の頻度が低く、AYA 世代 B-ALL が単に小児 ALL と成人 ALL の集合体なのか、あるいは AYA 世代 B-ALL はその世代特有の発がん機構を有しているのかも不明なままでした。

東京大学大学院医学系研究科の間野博行教授らのグループは AYA 世代の B-ALL 患者 73 例の白血病細胞からメッセンジャーRNA を調整し、それを次世代シーケンサーにより網羅的に解析することで、融合遺伝子の探索を行いました。その結果、驚くべきことに B-ALL の約 65% の症例が、何らかの融合型がん遺伝子を有することを発見しました。そのうち、最も多く見られたのは全く新しいがん遺伝子 DUX4-IGH 融合遺伝子で、2 番目に多いものは ZNF384 融合遺伝子、3 番目に多いものは新規 MEF2D 融合遺伝子でした。

DUX4 は健常者の体細胞では発現していませんが、遺伝性疾患である顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーにおいては高発現して細胞死を誘導し、筋細胞の減少によって筋ジストロフィー症状を示すことが従来から知られていました。しかし本解析の結果、AYA 世代 B-ALL においては、DUX4 遺伝子が、後ろ側が削れた上で IGH 座に挿入されて融合し (図 1)、免疫グロブリン遺伝子転写調節領域の強力な作用によって大量の DUX4-IGH の融合タンパクが産生されることが新たに明らかになりました (図 2)。この融合タンパクは筋ジストロフィーで見られた細胞死誘導能を失っており、代わりに強力な発がん能を獲得することが確認されました。

DUX4-IGH 融合タンパクをネズミの B 細胞で発現させるとネズミは白血病を発症すること、また DUX4-IGH を持っている B-ALL 細胞株で DUX4-IGH の発現を低下させると細胞死が誘導されることも新たに明らかになりました。これにより、DUX4-IGH は B-ALL の優れた治療標的であることが今回、証明されました。

AYA 世代 B-ALL に認められる ZNF384 融合遺伝子の多くは既知の EP300-ZNF384 遺伝子でしたが、MEF2D 遺伝子の融合パートナーは新規の BCL9 と HNRNPUL1 でした。EP300-ZNF384、MEF2D-BCL9、MEF2D-HNRNPUL1 融合遺伝子のいずれもがん化能を獲得しており、DUX4-IGH と同様にネズミで白血病を発症させることがわかりました。興味深いことに、DUX4-IGH は AYA 世代特異的に存在しており、小児 B-ALL には極めてまれにしか存在せず、成人 B-ALL では検出できませんでした。同様に ZNF384 融合型がん遺伝子も AYA 世代特異的な遺伝子融合でした。一方、MEF2D 融合型がん遺伝子は小児期と AYA 世代 B-ALL に同じ頻度で見つかり、成人 ALL には存在していませんでした。以上より、AYA 世代 B-ALL の多くは、AYA 世代固有の発がんメカニズムで発症する白血病であることが初めて明らかにされました。

さらに患者の治療反応性を調べると、DUX4-IGH あるいは ZNF384 融合型がん遺伝子を有する白血病は予後良好群に属し、MEF2D 融合型がん遺伝子陽性の白血病は予後不良群に属することも明らかになりました。

本研究は、これまで発症原因が不明であった AYA 世代白血病の多くの症例における原因を解明しただけでなく、その治療法・予後予測マーカーの提案へとつながる新たながん遺伝子を発見した画期的な成果です。この発見は AYA 世代 B-ALL に対する新しい分子標的治療法開発や、同疾患の速やかな予後予測診断法の実用化につながることを期待されます。

本研究は間野博行・東京大学大学院医学系研究科教授が研究開発代表者を務める国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (LEAP) と直江知樹・独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長が研究開発代表者である、AMED 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT) の研究が連携して行ったものです。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Genetics」（2016年3月29日オンライン版：日本時間）

論文タイトル：Recurrent DUX4 fusions in B-cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults

著者：Takahiko Yasuda, Shinobu Tsuzuki, Masahito Kawazu, Fumihiko Hayakawa, Shinya Kojima, Toshihide Ueno, Naoto Imoto, Shinji Kohsaka, Akiko Kunita, Koichiro Doi, Toru Sakura, Toshiaki Yujiri, Eisei Kondo, Katsumichi Fujimaki, Yasunori Ueda, Yasutaka Aoyama, Shigeki Ohtake, Junko Takita, Eirin Sai, Masafumi Taniwaki, Mineo Kurokawa, Shinichi Morishita, Masashi Fukayama, Hitoshi Kiyoi, Yasushi Miyazaki, Tomoki Naoe & Hiroyuki Mano*

6. 問い合わせ先：

【研究に関するお問い合わせ】

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞情報学分野

教授 間野 博行 (マノ ヒロユキ)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-0633

E-mail : genome@m.u-tokyo.ac.jp

【報道に関するお問い合わせ】

東京大学医学部・医学系研究科総務係

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5841-3304

E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

日本医療研究開発機構 経営企画部 企画・広報グループ

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2245

E-mail : contact@amed.go.jp

【事業に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部医薬品研究課 革新的先端研究開発支援事業（インキュベートタイプ）担当

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2219 Fax : 03-6870-2244

E-mail : iyaku-leap@amed.go.jp

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部がん研究課 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）担当

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

Tel : 03-6870-2221 Fax : 03-6870-2244

E-mail : cancer@amed.go.jp

7. 用語解説：

(注1) AYA

adolescent and young adult の略。15 才から 39 才までのことを言う（注：他の研究等では 15 才から 29 才の意味で使われることもある）。AYA 世代のがんはこれまであまり解析がなされてこなかったこともあり、多くの種類のがんで発症機構が不明であり、治療法も、小児がん治療に準ずるべきなのか成人がん治療に準ずるべきなのかわかっていないことが多い。

(注2) 急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL)

B リンパ球、T リンパ球といったリンパ球（免疫能を担当する血液細胞。リンパ球には B リンパ球と T リンパ球などの種類があり、うち B リンパ球は抗体を作る機能を有している）由来の白血病。小児 ALL の約 9 割が長期寛解を得るのに比し、成人 ALL は 2 割前後と予後不良。AYA 世代 ALL の予後はその中間となる。

(注3) DUX4

Double homeobox 4 の略。DUX4 遺伝子は D4Z4 と呼ばれる繰り返し配列の中に存在しており、ヒト染色体 4 番と 10 番の長腕テロメア付近に 11-150 コピーの D4Z4/DUX4 があることが知られている。正常な体細胞での発現がないため、以前は偽遺伝子（機能していない遺伝子）だと考えられていた。DUX4 遺伝子が産生するタンパクは転写因子として働くと予想され、細胞死を誘導する。

(注4) ZNF384

Zinc finger protein 384 の略。転写因子をコードする。TAF15、E2A、EP300 などと融合してがん遺伝子となることが知られている。

(注5) MEF2D

MADS box transcription enhancer factor 2 polypeptide D の略。転写因子をコードし、神経細胞の生存に重要な機能を持つ。DAZAP1、CSF1R などと融合してがん遺伝子となることが知られている。

(注6) 免疫グロブリン遺伝子 H 鎖

免疫グロブリン遺伝子は、免疫に重要な役割をもつ抗体の遺伝子。抗体はそれぞれ 2 つずつの L (light) 鎖と H (heavy) 鎖からなる多量体であるが、その H 鎖遺伝子はヒト染色体 14 番上に存在する。抗体は B リンパ球で産生されるため、IGH の転写調節領域（mRNA 産生量を規定するプロモーター、エンハンサーと呼ばれる領域）は、B リンパ球で活性化されている。

(注7) 予後不良群・予後良好群

化学療法に治療抵抗性、あるいは化学療法後に再発するなどして、生存期間が短い患者群を予後不良群と言い、予後良好群はその反対で、長期生存が期待できる患者群を指す。最初から予後不良群に属することがわかれば、骨髄移植など副作用が強いが完治が期待できる治療法を選択することも可能となる。

8. 添付資料：

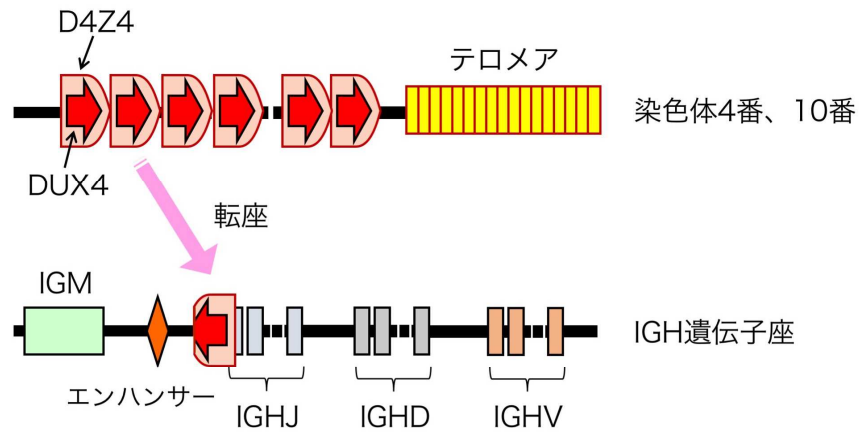


図1 B-ALLで発見されたDUX4転座

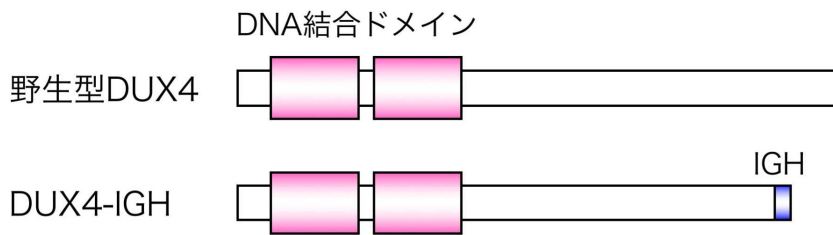


図2 DUX4-IGH融合タンパク