



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

平成 25 年 7 月 8 日

1. 若年性骨髄単球性白血病の新規原因遺伝子を発見

2. 骨髄異形成症候群の白血病化の原因遺伝子異常を発見

1. 若年性骨髄単球性白血病の新規原因遺伝子を発見

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）小児科学 小島勢二（こじませいじ）教授、京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学 小川誠司（おがわせいし）教授、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟（みやのさとる）教授の共同研究チームは、小児にみられる白血病の一種である若年性骨髄単球性白血病の新規原因遺伝子を発見しました。

若年性骨髄単球性白血病は乳幼児期にみられる予後不良な白血病で、たとえ、骨髄移植をうけても、半数の患者さんは再発してしまいます。本症の発症メカニズムの解明と効果的な薬剤の開発が待ち望まれていました。

共同研究チームは、次世代遺伝子解析装置を用い、92 例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ました。とりわけ、*SETBP1* という新規に発見された遺伝子変異が従来知られていたがんの発症に関する RAS 経路に関連する遺伝子変異に加わると、死亡率が高まることを発見しました。今回の研究成果は、本症の診断法の確立と治療法の選択に役に立つほか、新規薬剤の開発につながることで期待できます。本研究成果は、米国科学誌「ネイチャー ジェネティクス」（7 月 8 日付の電子版（日本時間））に掲載されます。

2. 骨髄異形成症候群の白血病化の原因遺伝子異常を発見

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 小川誠司（おがわせいし）教授および米国 クリーブランド・クリニック Jaroslaw P Maciejewski 教授、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟（みやのさとる）教授、名古屋大学大学院医学研究科小児科学 小島勢二（こじませいじ）教授を中心とする国際共同研究チームは、700 例以上の骨髄異形成症候群（MDS）や白血病の症例を対象として高速ゲノムシーケンス技術を用いたゲノム解析を行い、*SETBP1* という遺伝子の変異が MDS から白血病への進行に関わっているということをつきとめました。MDS は、白血病などと並ぶ血液がんのひとつで、日本でも推定で数万人の患者がおり、年間 5,000 人以上が新たに発症しています。MDS はしばしばより急速に病気が進行する急性骨髄性白血病へ移行することから、MDS の白血病への進行を予測する新たなマーカーの発見が求められていました。

今回の研究成果は、この変異をマーカーとしてこれまでより早期に MDS から白血病へ進行するハイリスクの患者を予測できるようになることが期待されます。また、*SETBP1* を治療標的とした新たな創薬に期待がもたれます。本研究成果は、米国科学誌「ネイチャー ジェネティクス」（7 月 8 日付の電子版（日本時間））に掲載されます。

1. 若年性骨髄単球性白血病の新規原因遺伝子を発見

-若年性骨髄単球性白血病の診断・治療法の開発と、病態の多様性解明に期待-

発表のポイント

- ・若年性骨髄単球性白血病の進展に関与する *SETBP1* と *JAK3* 遺伝子を発見した。
- ・*SETBP1* と *JAK3* 遺伝子に変異がある患者群では、これらの遺伝子の変異がない患者群に比べて生存率が低い傾向にあった。
- ・本研究の成果は、同種造血幹細胞の移植を検討する際など、若年性骨髄単球性白血病の診断や治療に貢献することが期待される。

主たる研究者

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授・小島勢二 助教・村松秀城、
京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学 教授・小川誠司

[東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト特任准教授(H25年3月まで)]
東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 教授・宮野悟

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）小児科学の小島勢二（こじませいじ）教授、村松秀城（むらまつひでき）助教、京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学の小川誠司（おがわせいし）教授（H25年3月まで 東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト特任准教授）、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターの宮野悟（みやのさとる）教授らの共同研究チームは、小児にみられる白血病の一種である若年性骨髄単球性白血病の新規原因遺伝子を発見しました。本研究成果は、米国科学誌「*Nature Genetics*（ネイチャージェネティクス）」（日本時間2013年7月8日（月）付の電子版）に掲載されます。

若年性骨髄単球性白血病は乳幼児期にみられる予後不良な白血病で、たとえ、骨髄移植をうけても、半数の患者さんは再発してしまいます。本症の発症メカニズムの解明と効果的な薬剤の開発が待ち望まれていました。

共同研究チームは、次世代遺伝子解析装置を用い、92例の若年性骨髄単球性白血病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ました。その結果、新たな原因遺伝子として *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異を新たに発見しました。

これまでに若年性骨髄単球性白血病で変異があることが知られていた、がんの発症に関与する RAS 経路の遺伝子変異と、今回発見した2つの遺伝子の変異割合を比較しました。その結果、*SETBP1* と *JAK3* 遺伝子変異は、若年性骨髄単球性白血病の発症に関わる主要な遺伝子とは別の遺伝子要因、いわゆるセカンドヒットとして腫瘍の進展に関与していることが示唆され、実際にこれらの遺伝子変異をもつ患者さんは治る確率が低いことがわかりました。

今回の研究成果は、本症の診断法の確立と治療法の選択に役に立つほか、新規薬剤の開発につながることを期待できます。

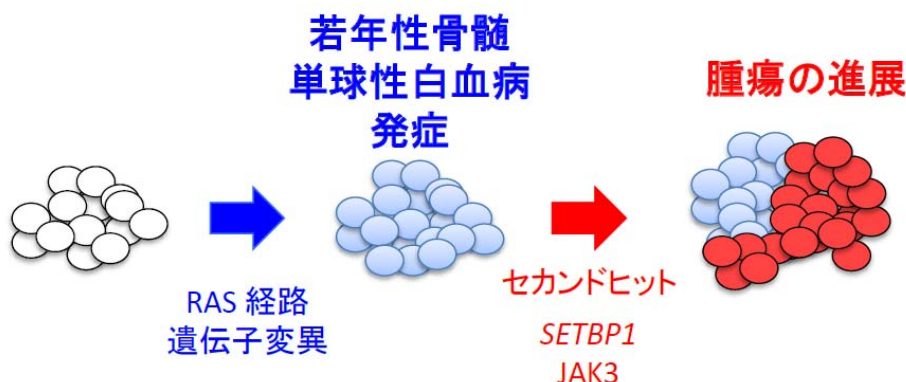
1. 背景

若年性骨髄単球性白血病（Juvenile Myelomonocytic Leukemia; JMML）は、年少児に発症する予後不良な白血病の一病型であり、異型性を有する単球の増加、肝脾腫、末梢血中への幼若骨髄球系細胞の出現や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）への高感受性などを特徴とする疾患です。80%以上の症例で、RAS 経路に関連する遺伝子群（*NF1*、*NRAS*、*KRAS*、*PTPN11*、*CBL*）の遺伝子変異が報告されていましたが、残りの 20%の症例にはいまだ遺伝子変異が報告されていませんでした。また、ほとんどの症例で治療のために同種造血幹細胞移植が必要ですが、一部では移植を受けることなく長期生存可能な症例があることも報告されており、どのような症例に移植が必要か予測することが JMML の患者さんの治療を行う上でたいへん重要です。

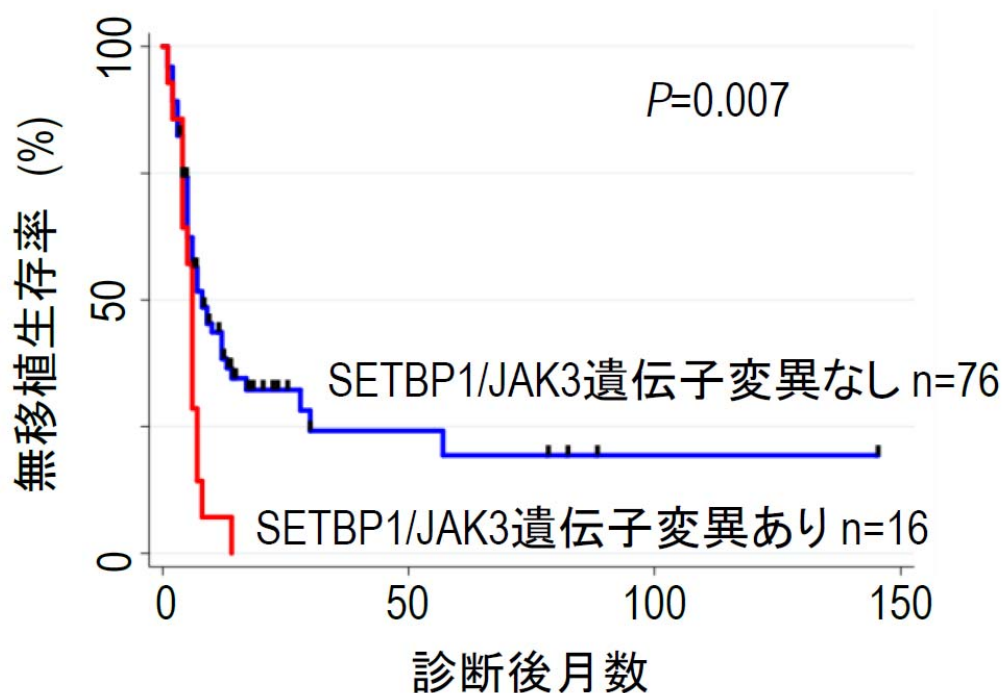
2. 研究成果

共同研究チームは、13 例の JMML 症例に対して次世代シーケンサーを用いた全エクソシーケンス（※）を行い、その遺伝子変異の網羅的解析を行いました。全エクソーム解析で同定された体細胞遺伝子変異数は JMML 1 症例あたりわずか 0.8 個であり、これは他の様々な腫瘍と比較してはるかに少数でした。13 例のうち、これまでに既に報告されていた RAS 経路遺伝子変異が 12 例で確認されるとともに、これまでに報告のない遺伝子変異（*SETBP1* と *JAK3*）が 4 例から検出されました。

この結果を受けて、全部で 92 例の JMML についても次世代シーケンサーを用いた解析を行ったところ、うち 16 例で *SETBP1* および *JAK3* 変異を認めました。次世代シーケンサーを用いて、変異部分の遺伝子配列を何千回も読みこむことで、既に知られていた RAS 経路の遺伝子変異と、*SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異の両方を有する症例において、遺伝子変異の割合を計算・比較しました。その結果、RAS 経路の遺伝子変異を有する細胞の割合よりも、*SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異を有する細胞の割合の方が低いことがわかりました。これは、*SETBP1* および *JAK3* 遺伝子の変異は、若年性骨髄単球性白血病の発症に関わる主要な遺伝子とは別の遺伝子要因、いわゆるセカンドヒットとして、腫瘍の進展に関与していることを示唆します。



実際に、これらの遺伝子変異を有する症例 (n=16) は、有さない症例 (n=76) と比較して全生存率は低い傾向にあり、また移植をしないで生存できる確率（無移植生存率）は有意に低いことがわかりました。



する必要が
るうえで、
遺伝子を標

用語解説

※全エクソンシーケンス: ヒトのすべての遺伝子のうち、タンパク質をコードする領域（エクソン）の配列を抽出し、その塩基配列を高速に決定する方法。

【論文名】

Exome sequencing identifies secondary mutations of *SETBP1* and *JAK3* in juvenile myelomonocytic leukemia

（全エクソンシーケンスによる若年性骨髄単球性白血病における2次変異としての *SETBP1* および *JAK3* 遺伝子変異の同定）

「*Nature Genetics*」（日本時間 2013 年 7 月 8 日付電子版）

2. 骨髄異形成症候群（血液がんの一種）の白血病化の原因遺伝子異常を発見

-骨髄異形成症候群などの血液がんの大規模遺伝子解析を実施-

概要

骨髄異形成症候群（MDS）は、白血病などと並ぶ血液がんのひとつで、日本でも推定で数万人の患者がおり、年間 5,000 人以上が新たに発症しています。MDS はしばしばより急速に病気が進行する急性骨髄性白血病へ移行することから、MDS の白血病への進行を予測する新たなマーカーの発見が求められています。

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（H25 年 3 月まで 東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト特任准教授）および米国 クリーブランド・クリニック Jaroslaw P Maciejewski 教授、東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター 宮野悟教授、名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 小島勢二教授を中心とする国際共同研究チームは、700 例以上の MDS や白血病の症例を対象として高速ゲノムシーケンス技術を用いたゲノム解析を行い、SETBP1 という遺伝子の変異が MDS から白血病への進行に関わっているということをつきとめました。ゲノム解析には、次世代シーケンサーによる塩基配列情報の収集と、東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター 宮野悟教授の協力のもと、スーパーコンピュータによる高速度のデータ解析を行いました。

今回の研究の主な成果は以下の点です。

- ① MDS の全エクソンシーケンスにより、SETBP1 遺伝子の変異が MDS から白血病に進行する際の重要な遺伝子変異であることが明らかになった。
- ② 700 例を超える症例について SETBP1 変異を調べた結果、SETBP1 変異を有する患者群では変異を有しない患者群に比べて生命予後（注¹）が不良であった。
- ③ 変異型 SETBP1 遺伝子をマウス造血幹細胞に発現させると、白血病の特徴である不死化をきたすことが明らかになった。

本研究の成果は、米国科学雑誌「*Nature Genetics*」（日本時間 2013 年 7 月 8 日（月））電子版にて公開されます。

1. 研究の背景

骨髄異形成症候群（以下 MDS）は、白血病などと並ぶ代表的な「血液がん」のひとつです。日本でも推定で数万人の患者がおり、年間 5,000 人以上が新たに発症していて、高齢者の増加により患者数が年々増加しています。MDS は、血液細胞のがん化に伴って正常な血液細胞を作ることができなくなる結果、感染症、貧血、出血といった症状を生じる極めて難治性の血液がんの一つです。また、多くの症例がより急速に病気が進行する急性骨髄性白血病へ移行し、致命的な転帰をたどりますが、白血病への進行を予測する有効な指標は知られていませんでした。また、現在は骨髄移植を除いて根治的な治療手段はありませんが、高齢者が本症に罹患することも多いことから、身体への負担が少ない治療法の開発が求められています。一方、MDS をはじめとして「がん」は「ゲノム^{注²}」の異常（遺伝子変異^{注³}）によっておこる病気であると考えられており、どのような遺伝子の変異によって MDS が白血病へと進行するのかを明らかにするために本研究が行われました。

2. 研究の内容

〈次世代シーケンサーとスーパーコンピュータによる塩基配列の解読〉

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 小川誠司教授、米国 クリーブランド・クリニック Jaroslaw P Maciejewski 教授、東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター 宮野悟教授、名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 小島勢二教授らを中心とする国際共同研究チームは、最先端の遺伝子解析技術を駆使して MDS などの血液がんの遺伝子解析を行ないました。

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、MDS 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。このため、まず 20 例についてゲノムのうちタンパク質をコードする領域（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）、MDS で生じている遺伝子変異を同定しました。今回の研究には、次世代シーケンサーによる塩基配列情報の収集と、スーパーコンピュータによる高速度のデータ解析（東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授）が中心的な役割を担いました。今後大量シーケンスを用いたがんの研究と予後予測・新規治療薬の開発など MDS の臨床への応用が期待されます。

〈MDS において新たに発見された遺伝子変異〉

MDS ではこれまでに RNA スプライシング因子の遺伝子変異などが原因として知られていましたが、今回の 20 症例の解析では、従来から知られている遺伝子以外に新たに多くの遺伝子の変異がみつけられました。そのうち、MDS の病型の一つで、より白血病に近い進行した病型である「芽球増加を伴う不応性貧血」という病型の 2 症例で *SETBP1* という新しい遺伝子の変異が検出されました。

SETBP1 という遺伝子はこれまで Schinzel-Giedion 症候群という重症の精神遅滞、特徴的な顔立ち、多発先天奇形に特徴づけられる先天性疾患の原因遺伝子として知られていました。今回 MDS でみつかった *SETBP1* 遺伝子の異常はこの Schinzel-Giedion 症候群で報告されているものと同じ、868 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに変化する遺伝子変異でした。

〈*SETBP1* 遺伝子変異は MDS の白血病への進行に関わる〉

SETBP1 遺伝子の MDS などの血液がん全体での頻度変異を調べるため、他の血液がんを含む 727 例の試料について、*SETBP1* 遺伝子の変異について検討しました。その結果、様々な病型の血液がんで変異がみられ（図 1）、全体では 52 症例（7.2%）で変異が生じていることが確認されました。さらに、*SETBP1* 遺伝子の変異は MDS から進行した症例が含まれる 2 次性白血病で 16.8%、MDS の病型の一つである慢性骨髄単球性白血病（CMML）で 14.5%と高い頻度で変異が生じていることが確認されました。一方、典型的な（MDS から進行した 2 次性ではない）急性骨髄性白血病では 1%以下と低頻度であったことから、*SETBP1* 遺伝子の変異は 2 次性白血病に特徴的な異常であることがわかりました。

また、今回 52 症例でみつかった *SETBP1* 遺伝子の変異は特定のアミノ酸に集中しており（図 2）、特に、Schinzel-Giedion 症候群でも報告がある 868 番目、869 番目、871 番目の

アミノ酸に最も多く変異がみられていました。このことは、これらの変異した *SETBP1* 遺伝子が、異常な活性を持った一種の「がん蛋白」として作用する可能性を示唆するものです。

さらに、*SETBP1* 遺伝子の変異を持った患者の MDS を発症時期に採取されたゲノムを用いて解析したところ、*SETBP1* 遺伝子の変異は MDS 発症時には認められないことがわかりました（図 3）。したがって、*SETBP1* 変異は MDS が進行して、最終的には白血病へと移行する過程で獲得されたことが明らかになりました。

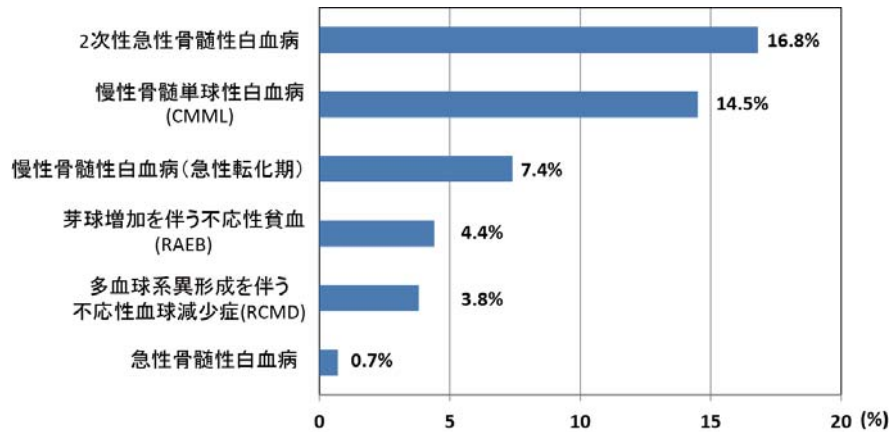


図 1 様々な病型の血液がんで見つかった *SETBP1* 遺伝子変異の頻度

SETBP1 遺伝子の変異は MDS から進行した 2 次性の急性骨髄性白血病や MDS の病型の一つである慢性骨髄単球性白血病でより高頻度にみられることが明らかになった。一方、(2 次性でない) 典型的な急性骨髄性白血病では低頻度であり、*SETBP1* 変異は MDS の進行に関わる遺伝子変異であることがわかった。

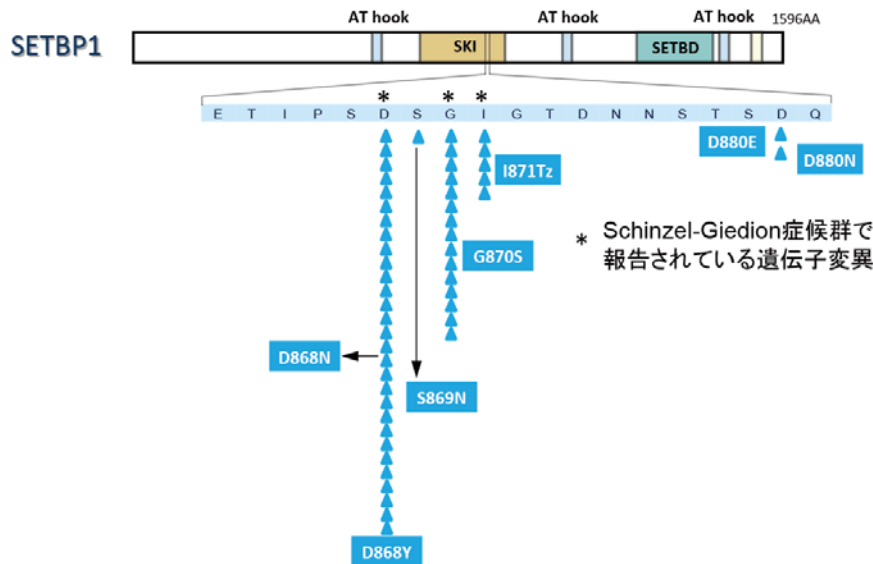


図 2 727 例の遺伝子変異解析によって同定された *SETBP1* 遺伝子変異

52 症例で *SETBP1* 遺伝子の変異が観察されたが、そのすべてが SKI ホモローグドメインという部位に集中しており、また、Schinzel-Giedion 症候群においても報告がある 868 番目、869 番目、871 番目のアミノ酸 (*) に最も多く変異がみられた。

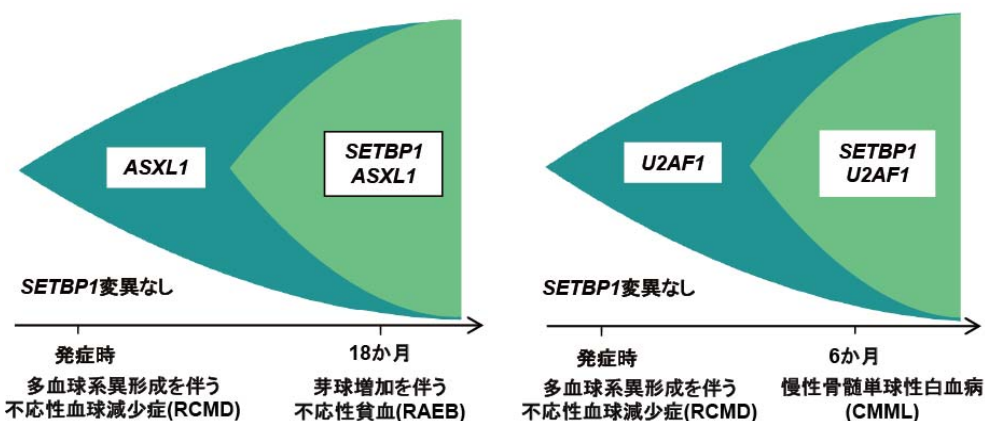


図3 MDSの進行に伴う SETBP1 遺伝子変異の獲得

SETBP1 変異は MDS 発症時には認められず、MDS がより進行していくにしたがって獲得される変異であることが明らかになった。

〈SETBP1 遺伝子の変異を持つ MDS 患者は生命予後が不良〉

SETBP1 遺伝子の変異を持った症例と変異を持っていない症例の生命予後を比較検討したところ、SETBP1 変異を持った症例では SETBP1 変異がない症例に比べて生命予後が悪いことが明らかになりました (図4左)。また、特に60歳以下のより若い患者では SETBP1 変異がある患者群では変異がない患者群に比べて生命予後が極めて悪いことがわかり、変異を有する症例には、骨髄移植など、積極的な治療の選択が必要である可能性があります。(図4右)。

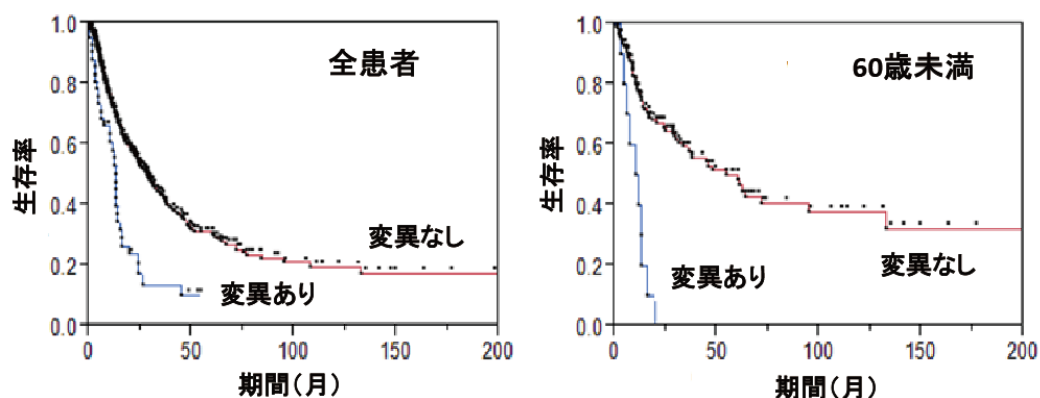


図4 SETBP1 変異の有無による生命予後の違い

SETBP1 変異を持つ症例では変異がない症例に比べて生命予後が不良であり (左)、特に60歳未満のより若い患者群では顕著な差が見られた。

〈SETBP1 遺伝子の変異による白血病化〉

SETBP1 遺伝子の変異が集中している部位はユビキチンリガーゼ^{注4}の結合する部位である可能性が高く、この場所に変異が起るとユビキチンリガーゼが SETBP1 に結合できなくなり、SETBP1 蛋白が分解されずに蓄積して過剰発現することにより、白血病化につながるという仮説が立てられます。また、先行研究では、SETBP1 を過剰に発現させるとマウスの造血幹細胞が不死化 (細胞の分裂の回数に制限がない状態) することが報告されていまし

た。今回 MDS で見つかった変異型の SETBP1 をマウスの造血幹細胞に発現させたところ、同様にマウスの造血幹細胞の不死化がみられました。この結果からも変異型の *SETBP1* 遺伝子は SETBP1 の過剰発現によって白血病化に関わっていると結論付けられました。

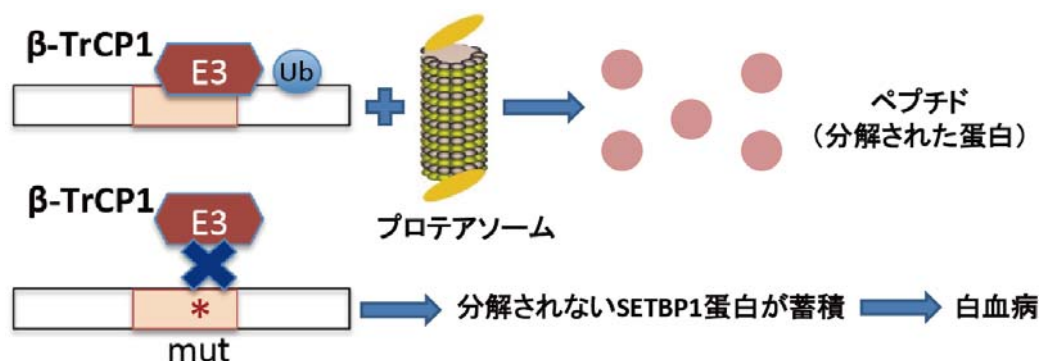


図5 *SETBP1* 変異による白血病化のメカニズム

SETBP1 遺伝子変異により、ユビキチンリガーゼが SETBP1 に結合できなくなり、SETBP1 蛋白が分解されずに蓄積し、白血病化につながる可能性が示唆された。

E3 : E3 ユビキチンリガーゼ、 β -TrCP1 : E3 ユビキチンリガーゼの標的とする蛋白を認識する部位、mut : 変異

3. 今後の展開

今回の研究成果によって、*SETBP1* 遺伝子の変異が MDS から白血病への進行に関わる重要な遺伝子変異であることがわかったことから、この変異をマーカーとしてこれまでより早期に MDS から白血病へ進行するハイリスクの患者を予測できるようになることが期待されます。また、*SETBP1* 遺伝子変異は過剰発現によって白血病化をきたしている可能性が高いことから、SETBP1 を治療標的とした新たな創薬に期待がもたれます。

本研究は、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、米国 クリーブランド・クリニック Jaroslaw P Maciejewski 教授、米国 ユニフォームド・サービス保健大学 Yang Du 教授、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟教授、名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 小島勢二教授、昭和大学医学部内科学講座血液内科学部門 森啓教授らによる共同研究チームによって遂行されました。

本成果は、以下の研究事業によって得られたものです。

(1) 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「不応性貧血の治癒率向上を目指した分子・免疫 病態研究」

研究代表者 小川誠司 (京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学)

(2) 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」

領域代表者 宮野 悟 (東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター)

計画研究代表研究者 小川誠司 (京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学)

(3) 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 A

研究課題名：「白血病幹細胞の維持と再発に関わる遺伝学的基盤の解明」

研究代表者：小川誠司（京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学）

<注1：生命予後>

がんなどの疾患における余命などの命にかかわる予測。

<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。タンパク質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：ユビキチンリガーゼ>

ユビキチンリガーゼは標的となるタンパク質に結合し、これにユビキチンと呼ばれる小さなタンパク質を付加する（ユビキチン化）。ユビキチン化されたタンパク質はプロテオソームなどの働きにより、速やかに分解される。ユビキチン化とその後の分解の過程は、細胞内において不要になったタンパク質の除去や、タンパク質の量の調整に大変重要な役割を担っている。