

平成 28 年 8 月 9 日

小児の難治性白血病を引き起こす MEF2D-BCL9 融合遺伝子を発見

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）小児科学の小島勢二（こじませいじ）名誉教授、村松秀城（むらまつひでき）助教、鈴木喬悟（すずききょうご）大学院生、名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターの奥野友介（おくのゆうすけ）特任講師らの研究グループは、小児がんのなかでも最も頻度が高い急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia; ALL）の新たな原因として MEF2D-BCL9 融合遺伝子を発見し、その機能を解析しました。

ALL は、小児期において最も頻度が高い血液がんです。治療成績は向上しつつありますが、再発した患者では依然として予後不良です。小児の再発・治療抵抗性 ALL を引き起こす遺伝子の異常を発見するため、本研究グループは、59 人の患者で次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行いました。その結果、4 人にこれまで報告のない MEF2D-BCL9 融合遺伝子を検出しました。

この融合遺伝子をもつ白血病は、特徴として、思春期（10 歳以降）の発症、B 前駆細胞性に分類される免疫表現型、細胞内に多くの空胞を持つ特異な形態、従来の抗がん剤治療に対して極めて抵抗性を持つ、などがあります。MEF2D-BCL9 融合遺伝子を ALL のモデル細胞に遺伝子導入すると、細胞の増殖が促進され、治療の鍵を握る副腎皮質ステロイド薬が効きにくくなりました。しかしその一方、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬や、プロテアソーム阻害薬といった、他のがんで実用化されている分子標的薬の効果が期待できることが示されました。

本研究結果から、MEF2D-BCL9 融合遺伝子は、予後を予測する分子マーカーとして有用である事が分かり、分子標的薬を組み入れた新しい治療方針の策定や、この融合遺伝子を標的とした新薬開発などの応用研究による ALL の治療成績の向上が期待できます。

本研究成果は、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）より発行されている科学誌『Journal of Clinical Oncology』（米国東部標準時間 2016 年 8 月 8 日付の電子版）に掲載されました。

本研究の一部は、日本対がん協会リレー・フォー・ライフ・ジャパン「プロジェクト未来」助成によってサポートされました。

小児の難治性白血病を引き起こす MEF2D-BCL9 融合遺伝子を発見

ポイント

- 小児がんのなかでも、最も頻度が高い急性リンパ性白血病を起こす新たな原因として、MEF2D-BCL9 融合遺伝子を発見しました。
- MEF2D-BCL9 融合遺伝子は、治療中に再発する難治性の白血病を引き起こしますが、新しい薬剤（分子標的薬）により治療できる可能性が示されました。
- 今後、この融合遺伝子を検出して患者ごとの予後を予測し、新しい薬剤を組み入れた治療を行うことで、治療成績が向上することが期待できます。

1. 背景

急性リンパ性白血病（Acute lymphoblastic leukemia; ALL）は小児期において最も頻度が高い血液がんで、日本では1年間に約600人の小児が新たに発症します。白血病の悪性度に基づいた適切な強度の治療（層別化治療）、複数の抗がん剤を組み合わせた多剤併用化学療法の改良、骨髄移植などの造血幹細胞移植の導入により治療成績は向上し、80～90%の患者において長期の生存が得られるようになりました。しかしながら、一旦再発した患者では、依然として予後は不良です。

ALLは様々な遺伝子の異常を伴って発症することが知られています。染色体が切断され、間違っただけの形につなぎ合わせられることで2つの遺伝子が結合し、異常な機能を獲得する融合遺伝子もその一つです。融合遺伝子をターゲットとした治療薬が様々ながんにおいて開発されており、その有効性が報告されています。例えば、BCR-ABL1 融合遺伝子を持つ ALL は、かつて非常に予後が悪いとされていましたが、チロシンキナーゼ阻害薬という、BCR-ABL1 に特別に作用する薬（分子標的薬）の導入により、劇的に予後が改善しました。

近年飛躍的に進歩した遺伝子解析の方法を用いて、小児 ALL における新しい遺伝子の異常を見つけることで、より適切な悪性度の決定（リスク層別化）、新しい薬剤の組み入れ、あるいは分子標的薬の開発が可能になり、さらなる治療成績の向上を目指すことができます。

2. 研究成果

本研究グループは、小児の再発、あるいは寛解導入治療に抵抗性の ALL に関連する遺伝子の異常を発見するため、次世代シーケンサーという遺伝子解析方法を用いて、59 例の患者で RNA シーケンス解析を行いました。その結果、4 例において、MEF2D 遺伝子と BCL9 遺伝子の異常な融合を検出しました（図 1）。この 2 つの遺伝子は 1 番染色体上の比較的近い場所に位置しており、ごく短い領域の染色体が切断され、逆向きにつなぎ合わせられる（逆位）ことにより、MEF2D-BCL9 融合遺伝子が生じると考えられました。これは、従来の G-banding 法などの検査では検出できない異常でした。

この融合遺伝子をもつ白血病は、思春期（10 歳以降）の発症、B 前駆細胞性に分類される免疫表現型、空胞を多く有する特異な形態（図 2）、従来の抗がん剤治療が効きにくく治療中に再発する、などの点で共通していました。また、それぞれの遺伝子の使われ方の特

徴（発現プロファイル）も他の ALL とは異なりました。すなわち、MEF2D-BCL9 融合遺伝子は、小児 ALL の新たな一群を特徴づけるものと考えられました。この融合遺伝子は診断時点から検出でき、加えて細胞のがん化の原因となる他の遺伝子異常が検出されなかったため、この融合遺伝子は白血病を発症する引き金であると考えられます。

MEF2D-BCL9 融合遺伝子の機能を解析するため、ALL のモデルとなる細胞（細胞株）にこの融合遺伝子を導入する実験を行いました。その結果、この融合遺伝子を持った細胞は増殖が速くなるとともに、ALL 治療のカギとなる副腎皮質ステロイド薬が効きにくくなることが分かりました。その一方で、薬剤感受性試験の結果からは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤など、すでに他のがん、あるいは他の白血病では実用化されている分子標的薬の効果が期待できることが示されました。

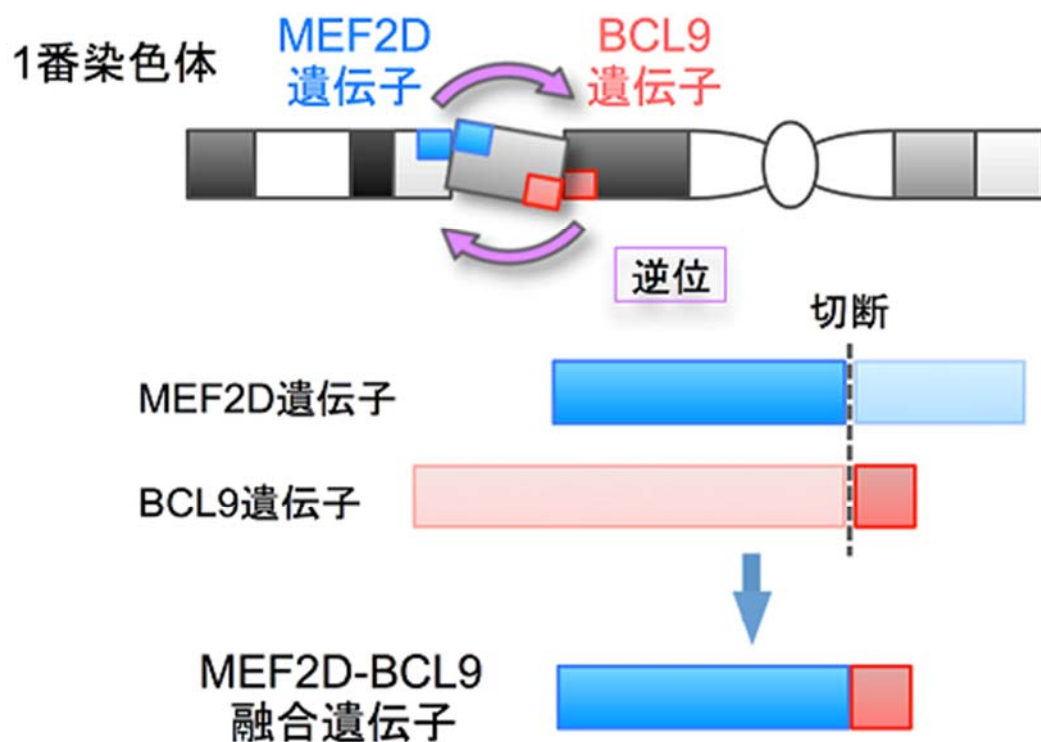


図 1. MEF2D-BCL9 融合遺伝子

1 番染色体のごく短い領域が切断され、逆向きにつなぎ合わせられる（逆位）ことにより、MEF2D-BCL9 融合遺伝子が生じます。

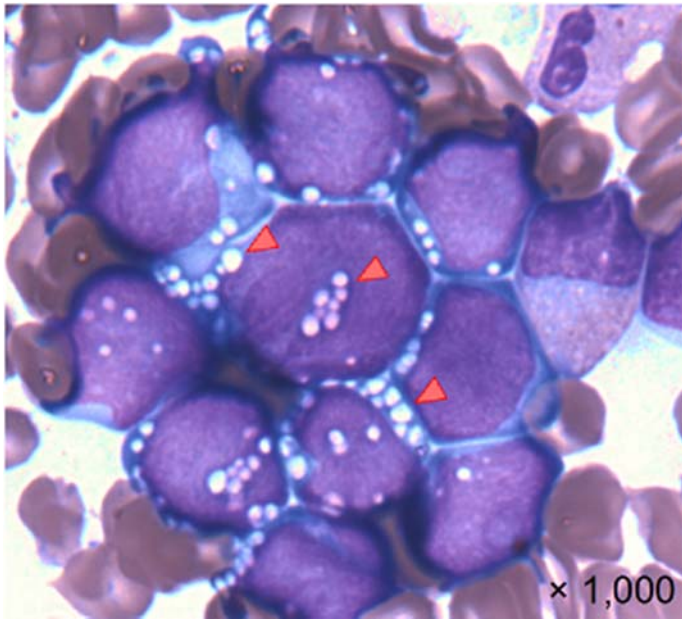


図 2. MEF2D-BCL9 融合遺伝子をもつ白血病細胞
 典型的な B 前駆細胞性 ALL とは異なり、細胞が大きく、細胞質の青味が強く、白く抜けた空胞（△）を多くもつ特異な形態を示します。

3. 今後の展開

本研究により発見され、その機能が明らかとなった MEF2D-BCL9 融合遺伝子は、分子マーカーとしてリスク層別化や治療効果の判定に早期の実用化が可能と考えられます。また、この融合遺伝子を持つ白血病に対しての、分子標的薬を組み入れた新しい治療方針の策定や、この融合遺伝子を標的とした新薬開発へ応用研究を進めることにより、小児 ALL の治療成績の向上を期待できます（図 3）。

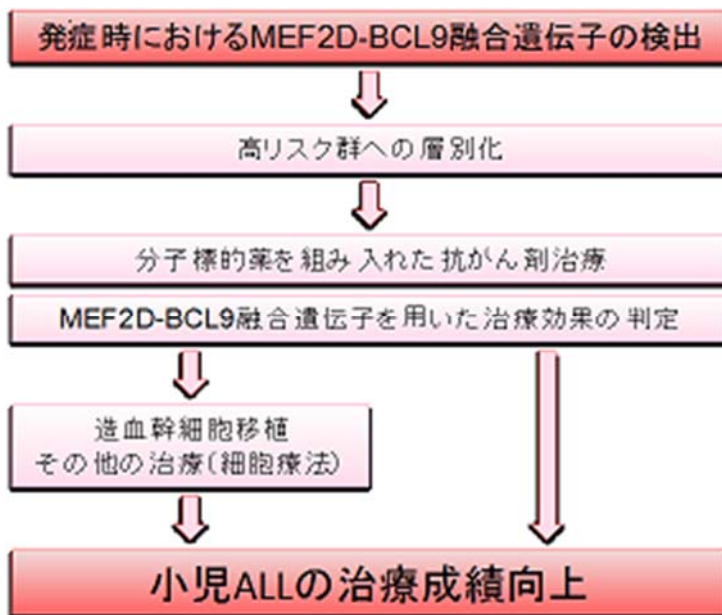


図 3. 今後の治療戦略

MEF2D-BCL9 融合遺伝子をリスク層別化や治療効果の判定に利用するとともに、分子標的薬を組み入れた新しい治療を行うことで治療成績の改善を期待できます。

4. 用語説明

●層別化治療：小児 ALL は予後因子に基づいて低リスク、標準リスク、高リスクに分類され、それぞれのリスクに応じた適切な強度の治療が行われます。予後因子には、発症時の年齢と白血球数、治療開始初期の副腎皮質ステロイド薬への反応性、BCR-ABL1 融合遺伝子や MLL 遺伝子再構成に代表される遺伝子異常などがあります。

●分子標的薬：がん細胞のもつ性質を分子レベルで捉え、それを標的として効率よく作用するように作られた薬剤のことを指します。

●次世代シーケンサー：DNA などの塩基配列を読み取る装置をシーケンサーといいます。「次世代シーケンサー」は従来の「第 1 世代シーケンサー」と対比させて使われる用語で、次世代シーケンサーでは従来のものと比べて大量の塩基配列を低コストで迅速に解析することが可能となっています。

●RNA シーケンス解析：次世代シーケンサーを用いて RNA の塩基配列を網羅的に解析する手法を指します。融合遺伝子の網羅的な検出や遺伝子発現の定量も可能です。

●免疫表現型：細胞表面にある抗原の発現形式のことで、起源となる細胞に基づいた白血病の基本的な病型分類に用いられます。

4. 発表雑誌

Suzuki K, Okuno Y, Kawashima N, Muramatsu H, Okuno T, Wang X, Kataoka S, Sekiya Y, Hamada M, Murakami N, Kojima D, Narita K, Narita A, Sakaguchi H, Sakaguchi K, Yoshida N, Nishio N, Hama A, Takahashi Y, Kudo K, Kato K, Kojima S. *MEF2D-BCL9* fusion gene is associated with high-risk acute B-cell precursor lymphoblastic leukemia in adolescents. *Journal of Clinical Oncology* (米国東部標準時間 2016 年 8 月 8 日付の電子版に掲載)。

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/mef2d-bcl9_20160809en.pdf