

(様式4)

学位論文の内容の要旨

鏑木 多映子 印

Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia

(小児急性骨髄性白血病におけるRAS経路遺伝子異常の臨床的意義について)

【背景・目的】

小児急性骨髄性白血病(AML)の長期予後は分子生物学的異常や治療反応性による層別化治療により向上しているが、いまだに30-40%は再発難治の経過をたどり、より詳細な予後因子解析が求められている。RAS経路の遺伝子異常は血液腫瘍のみならず他の悪性腫瘍でも多く認められているが、小児AMLにおけるそれらの異常について、臨床的意義は不明である。近年成人AMLにおいて*PTPN11*や*NFI*が予後不良因子であると報告されており、我々は小児AMLにおけるRAS経路異常の臨床的意義の解明を行った。

【方法】

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) AML-05臨床試験に登録された0-18歳の初発AML患者443例中、genomic DNAが使用可能な328症例を対象に解析を行った。*PTPN11*(exons 2- 4, and 13), *CBL* (exons 8- 9)、*NRAS* (exons 1- 2)、*KRAS* (exons 1- 2)についてサンガーシーケンス法で解析し、*NFI*は欠失や多領域にわたる変異が報告されているため次世代シーケンサーを用いて変異、コピー数異常を網羅的に解析した。また、他の分子生物学的背景の検索として*KIT*、*NPM1*、*CEBPA*、*CSF3R*、*WT1*、*ASXL1*、*ASXL2*、*BCOR*、*BCORL1*、*RAD21*、*SMC3*、*STAG2*、*RUNX1*、*FLT3*-internal tandem duplication (ITD)、*NUP98-NSD1*、*FUS-ERG*についてサンガーシーケンスにて、*KMT2A*-partial tandem duplication (PTD)についてMPLA法にて、*PRDM16*、*MECOM*の発現についてRT-PCRにて解析を行った。RAS経路異常を有する症例の臨床的特徴や他の分子生物学的異常との関連、予後との相関を検証した。

【結果】

328例中80例(24.4%)にRAS経路遺伝子異常を認め、内訳は*NFI* (n = 7, 2.1%), *PTPN11* (n = 15, 4.6%), *CBL* (n = 6, 1.8%), *NRAS* (n = 44, 13.4%), *KRAS* (n = 12, 3.7%)であり、これらは相互排他的に認められた。また、*FLT3*-ITDや*KIT*変異など他のシグナル伝達経路遺伝子異常とも相互排他的であった。*NFI*異常については変異のvariant allele frequencyとコピー数解析より、少なくとも7例中4例は両アレルの異常による正常機能喪失があると考えられた。

Kaplan-Meier法による予後解析では*NFI*異常は有意にOverall survival (OS)が不良(2-year OS, 42.9% vs. 82.3%, $p = 0.003$)、*PTPN11*変異は有意にEvent-free survival (EFS)が不良(2-year EFS, 30.0% vs. 59.8%, $p = 0.013$)、*NRAS*は有意にEFS、OSとも良好であった(2-year OS, 97.7% vs. 79.0%, $p = 0.014$; 2-year EFS, 74.9% vs. 55.9%, $p = 0.021$)。Cox regression解析では*NFI*はOSにおいて独立した予後不良因子[hazard ratio (HR), 4.109; 95% confidence interval (CI), 1.471- 11.48; $p = 0.007$]、*NRAS*はEFS、OSにおいて独立した予後良好因子(OS: HR, 0.309; 95% CI, 0.112- 0.849; $p = 0.023$; EFS: HR, 0.530; 95% CI, 0.293- 0.961; $p = 0.037$)であった。*PTPN11*変異は独立した予後因子とはならなかった(HR, 1.239; 95% CI, 0.616- 2.494; $p = 0.548$)。

【考察】

本研究により、小児AMLにおいて*NFI*異常、*PTPN11*変異が予後不良因子、*NRAS*変異は予後良好因子である可能性が示された。これまで*NFI*については遺伝子が大きく変異や欠失など様々な異常を呈するため成人AMLを含めても報告が少なかったが、コピー数異常を含めた網羅的な解析により*NFI*異常が予後不良因子である可能性を見出した。RAS経路異常は成人領域において様々な腫瘍で治療標的として注目されている。これまでに*NFI*異常を有するAMLについて、in vitroではmTOR阻害剤による増殖抑制も報告されており、分子標的薬の開発により予後の改善も期待できる。RAS経路異常の詳細な解析は小児AMLの適切な予後層別化と、新規治療開発へつながる可能性があると考えられる。