

Fanconi 貧血における血液腫瘍発症メカニズムの研究

国立がん研究センター 研究所がん進展研究分野
吉田 健一

背景

ファンconi貧血などのゲノム不安定性症候群はDNA損傷への細胞応答欠損を基盤として発症する先天性疾患であり、骨髄不全、奇形、血液腫瘍、固形腫瘍など多彩な症状を呈するが、近年の研究により原因遺伝子の同定や病態の理解が進んでいる。ファンconi貧血患者の血液細胞では、早期にゲノム異常を集積することで骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) などの血液腫瘍を若年で発症していると考えられるが、どのようなゲノム異常がドライバーとなってMDS/AMLを発症しているかは解明されていない。がんは遺伝子異常により起こる疾患であるが、正常組織においても加齢や環境因子により体細胞性変異が蓄積しており、発がんの直接の原因として知られているドライバー遺伝子変異も獲得されていることが様々な組織について報告されている。したがって、早期の発がんメカニズムの解明や有効な治療法の開発には腫瘍を発生する以前の正常組織における遺伝子異常を理解することが重要である。血液においても、加齢とともにドライバー変異の獲得を伴うクローンの拡大がみられ (クローン性造血)、白血病などに進展することが知られている。一方、ファンconi貧血患者におけるMDS/AMLを発症する以前の血液細胞のゲノム解析は行われておらず、実際にファンconi貧血患者の造血細胞では健常人に比べてゲノム異常が増加していることにより早期の発がんをきたしているかという点は明らかでときはなく、ファンconi貧血の症例に発症したMDS/AMLについても解析されている症例は少ない。ファンconi貧血の症例では軽症の再生不良性のみ場合は経過観察されるが、芽球増加を伴う不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts, RAEB) やAMLに進行した後の移植では早期のMDSである不応性貧血 (refractory anemia, RA) の時期に移植した場合に比べて予後不良であり、適切なタイミングでの移植が必要であり、MDS/AMLへの進行を早期に予測するためのマーカーが必要である。また、最近ファンconi貧血においてアルデヒドによるDNA傷害が病態に関与していると考えられており、日本人などアジア人で高頻度に認められるアルデヒドの分解に関わる aldehyde dehydrogenase-2 (*ALDH2*) の遺伝子多型とファンconi貧血の重症度に相関がみられることも知られているが、遺伝子多型を持つ症例で早期にMDS/AMLを発症する機序についても明らかではない。

目的

本研究では、MDS/AML を発症していないファンconi貧血患者由来の造血細胞にみられる体細胞性変異を単一細胞由来造血コロニーを作製して解析し、遺伝子変異量、

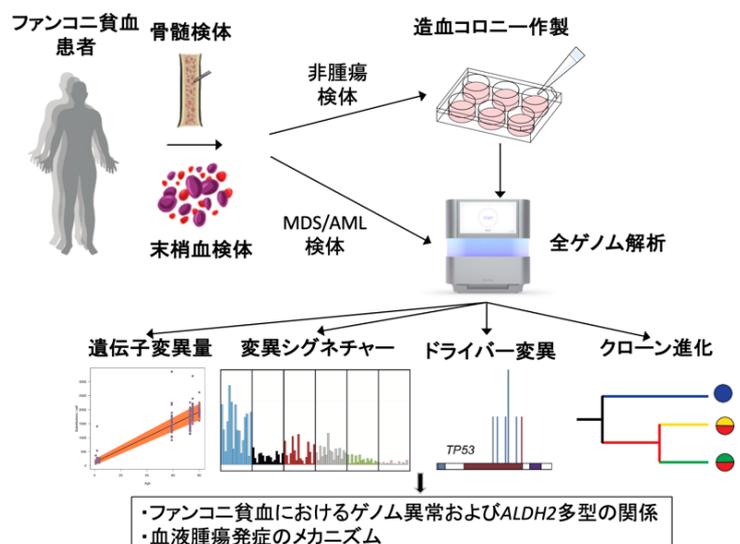


図1 Fanconi貧血における血液腫瘍発症メカニズムの研究

変異シグネチャー、ドライバー変異、クローン構造などを解析し、同疾患における血液腫瘍発症メカニズムを明らかにすることを目的とする (図 1)。また、ファンconi貧血患者に発症した MDS/AML の網羅的なゲノム解析により、MDS/AML 発症の原因となっているドライバー変異や、変異シグネチャーなどゲノム不安定性に起因する遺伝子異常の特徴を明らかにする。それらの結果により、早期に MDS/AML への進行を予測するマーカーを同定し、患者予後の改善に寄与することを目指す。

結果

1) ファンconi貧血症例の血液細胞におけるゲノム不安定性の解析

ファンconi貧血症例 2 例の骨髓検体から Methocult を用いて造血前駆細胞コロニーを作製して、合計 21 コロニーについて全ゲノム解析により体細胞性変異を解析した。また、比較検討のため、健常人 10 人、および臍帯血 1 検体からもあわせてコロニーを作成して全ゲノム解析を行った。ファンconi貧血 2 症例の血液細胞では健常人由来の血液細胞と比べて蓄積している遺伝子変異の数は同等であると考えられ (図 2A)、また変異シグネチャーの解析でも健常人と同様のパターンが見られており、体細胞性変異 (一塩基置換変異) の増加はないと考えられた。一方、1 症例では樹立した 8 コロニーのうち 1 コロニーで同年代の健常人血液細胞では稀な染色体構造異常を認め、ファンconi貧血におけるゲノム不安定性を反映していると考えられた (図 2B)。

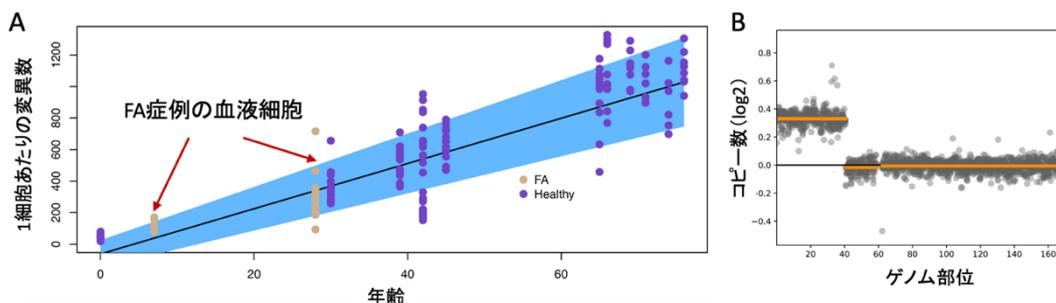


図2 Fanconi貧血症例の血液細胞における変異数、染色体異常

2) ファンconi貧血症例に発症した骨髓性腫瘍のゲノム解析

ファンconi貧血に合併した MDS 13 例、AML 3 例について全ゲノム解析 (9 例)、全エクソン解析 (7 例)、遺伝子パネル解析 (9 例) により解析を行った。原因遺伝子は *FANCA* 12 例、*FANCG* 2 例、*FANCP* (*SLX4*)、*FANCB* が 1 例ずつでファンconi貧血全体の頻度と同様であると考えられた。また、*ALDH2* 遺伝子多型 (rs671) は 1 例がホモ接合性 (AA)、6 例がヘテロ接合性であり、ホモ接合性変異を持つ症例は 1 歳で MDS を発症していた。ドライバー遺伝子変異では *RUNX1* 遺伝子異常が 4/16 例 (25%) と最も高頻度に認められ、染色体コピー数異常としては +3q が 7/16 例 (43.8%)、+1q が 4/16 例 (25%) と高頻度であった (図 3)。なお、7 例は明らかなゲノム異常は認めず、クローン性病変をきたしていなかった可能性が考えられた。遺伝子変異量は AML の 1 症例で例外的に変異数の増加を認めた以外は年齢が高い症例の MDS/AML ほど変異が多い傾向が見られ、rs671 の有無により変異数には相関はみられなかった。一方、染

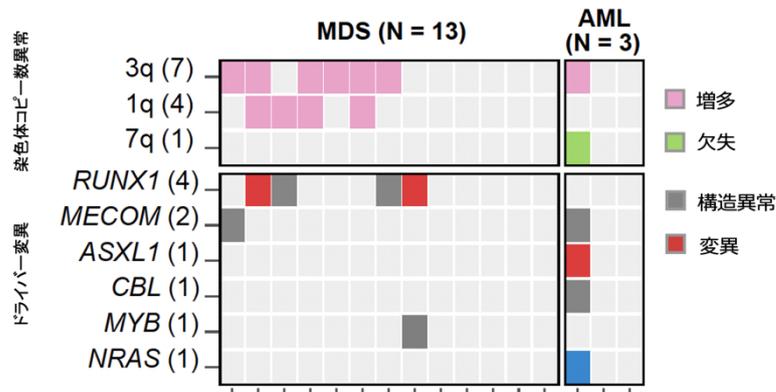


図3 Fanconi貧血症例に合併したMDS/AMLにおけるドライバー遺伝子異常

染色体構造異常の数は年齢との相関はなく、同程度の数が検出されていた。全ゲノム解析による変異シグネチャー解析では、健康人の血液細胞でも報告されていて、加齢と共にどの臓器の細胞にも蓄積している clock-like signature として知られている SBS1、SBS5 による変異に加えて、*BRCA1/2* 遺伝子の変異を持つ乳がんなどで報告されていた相同組換え修復に特徴的なシグネチャー (SBS3) が検出された (図 4)。主に AML の症例で検出されたことから病勢の進行に伴って変異獲得プロセスが変化している可能性が示唆された。

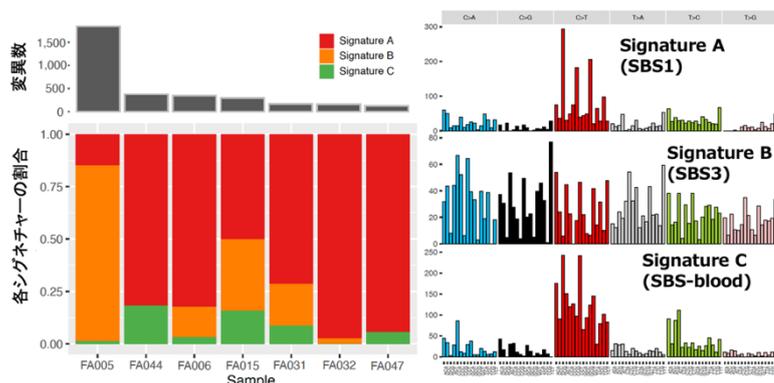


図4 Fanconi貧血症例に合併したMDS/AMLにおける変異シグネチャー

今後、さらに症例を増やして解析を行うとともに、ファンconi貧血症例に発症した MDS/AML の症例において新たな染色体構造異常の標的遺伝子を同定したため、詳細な解析を行なっていく予定である。また、ファンconi貧血類縁疾患である *ADH5/ALDH2* 欠損症など、同様にゲノム不安定性を持ち、造血器腫瘍を発症する疾患についても同様に血液細胞や造血器腫瘍の解析により、病態を明らかにしていきたい。