

論文の内容の要旨

論文題目 Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome
(ダウン症候群に発症した急性リンパ性白血病の包括的なゲノム及びエピゲノム解析)

氏名 久保田 泰央

ダウン症候群(DS)の患児は、健常児と比較すると急性リンパ性白血病(ALL)のリスクが20倍程度高いことが知られている。健常児のALL(non-DS-ALL)と比較すると、ダウン症候群児のALL(DS-ALL)は*JAK2*、*RAS*の変異や*CRLF2*の高発現など独特な遺伝子異常を有しているため、DS-ALLはnon-DS-ALLとは異なる生物学的特徴を有していると予想されている。近年の研究で、21番染色体上に存在する*HMGNI*や*DYRK1A*といった遺伝子がDS-ALLの発症に関与しているという報告があるが、詳細な分子病態はいまだ不明のままである。

本研究はDS-ALLを対象としてRNAシーケンス、DNAメチル化アレイ、SNPアレイ、ターゲットキャプチャーシーケンスを行い、発現、DNAメチル化、コピー数、変異のステータスを統合的に解析した。この解析によってDS-ALLのプロファイリングを行い、同様の解析を行ったnon-DS-ALLと、小児ALLにおける遺伝子発現、DNAメチル化の公開データを用いてDS-ALLとの比較を行った。ALLを発症していないDS患者のB前駆細胞に対してもバイサルファイトシーケンスによって*RUNX1*遺伝子のDNAメチル化を検討し、DS-ALLとの比較も行った。

これらの解析によって、DS-ALLは分子生物学的に極めてヘテロな疾患であることが明らかとなった。DS-ALLではフィラデルフィア染色体様(Ph-like)と呼ばれるサブタイプが全体の4割程度を占めており、最も割合の大きいサブタイプであった。今回のコホートではPh-likeの割合はnon-DS-ALLよりも有意に大きかった。Ph-likeは、non-DS-ALLでは思春期以降に多いとされるが、今回のコホートでは10歳未満のDS-ALLにおいても頻度が大きくなっていった。その一方で、*ETV6-RUNX1*やhigh hyperdiploidyといった予後良好なサブタイプの割合は小さく、DS-ALLとnon-DS-ALLではサブタイプの割合が大きく異なっていた。一般的にPh-likeは、ABL-classの異常を伴うもの、JAK/STAT経路の異常を伴うもの、その他の稀なキナーゼの異常を伴うものの3種類に大別できるが、DS-ALLでは2例を除いた全例が*JAK2*変異と*CRLF2*融合遺伝子を有するJAK/STAT経路の異常を伴うタイプとなっており、Ph-like内のサブタイプにおいても偏りが認められた。*CRLF2*融合遺伝子は*JAK2*変異に先行すると考えられているため、DS患者においてPh-likeが多い原因はDS患者において*CRLF2*融合遺伝子の頻度が大きいことによると考

えられる。DS-ALL と non-DS-ALL でサブタイプの頻度には差を認めたが、DS-ALL における遺伝子発現、DNA メチル化の特徴は、それぞれのサブタイプに応じて non-DS-ALL と共通であった。DS-ALL の大部分で、21 番染色体上に存在する *RUNX1* 遺伝子のプロモーター領域に高メチル化を認めた。これは non-DS-ALL には認められない特徴であり、ALL を発症していない DS 患者の B 前駆細胞にも同様に *RUNX1* のプロモーター領域に高メチル化を認めた。

以前の報告では、DS 患者は *HMGNI* や *DYRK1A* といった 21 番染色体上の遺伝子を多く保有するために、ALL を発症しやすい遺伝的素因を有するとされていた。加えて、本研究で明らかとした *RUNX1* プロモーターの高メチル化もそのような遺伝的素因の一つである可能性がある。*RUNX1* はリンパ球系共通前駆細胞から B 前駆細胞への分化を促進する分化因子であり、*RUNX1* プロモーターの高メチル化はリンパ球系共通前駆細胞における *RUNX1* の発現を低下させるためである。DS 患者は異数性に伴う染色体の不安定性を有することから、これも ALL の発症に関与している可能性もある。これらの遺伝的およびエピジェネティックな要因が協調し、DS 患者において ALL を発症させていると予想される。*RUNX1* プロモーターの高メチル化は *ETV6-RUNX1* や一部の Ph-like には認められなかった。non-DS-ALL ではこれらのサブタイプは *RUNX1* に依存しない発症メカニズムを有していることが知られているため、DS-ALL においてもこれらのサブタイプは *RUNX1* の抑制とは異なるメカニズムで発症していると考えられる。小児 ALL の成績は、分子生物学的なサブタイプの同定とそれに応じた化学療法の強度を変更することによって向上してきたが、DS-ALL においては独特なサブタイプや Ph-like などの高リスクなサブタイプが多いために化学療法の強度をどのように調節すべきか明らかではない。これら稀なサブタイプの発症頻度と治療への反応性を確認するために、より多くの DS-ALL を含むコホートでの検証が望ましいと考えられた。