

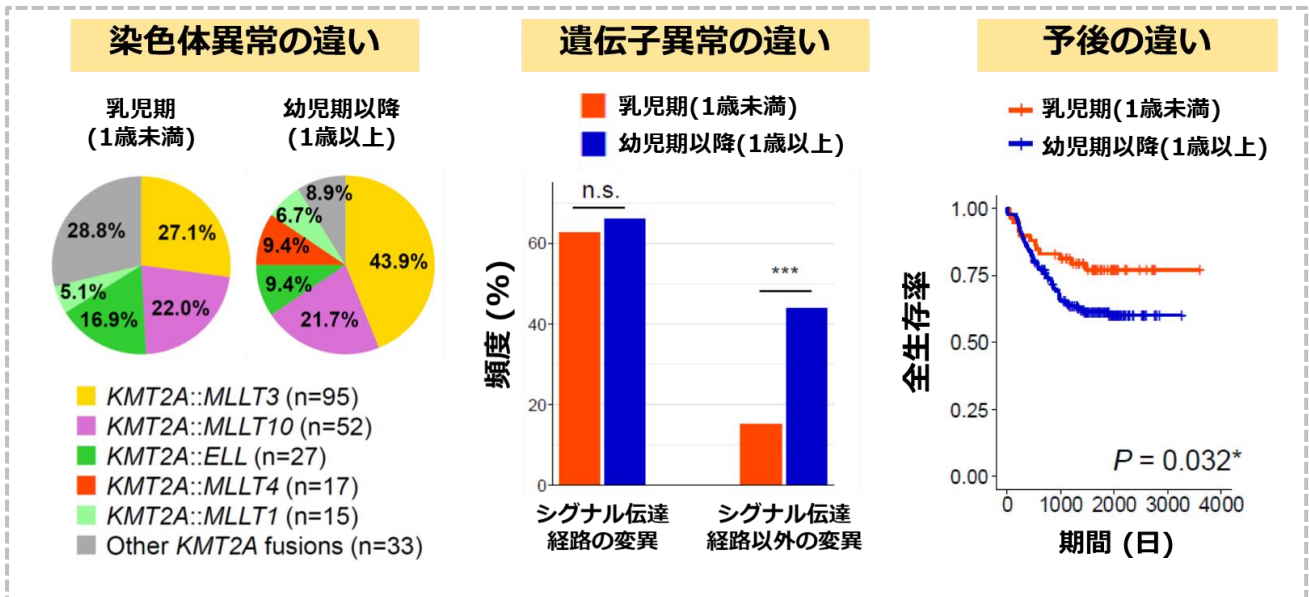
乳児期と幼児期以降で異なる白血病の特徴 —小児急性骨髄性白血病の年齢別解析で新知見—

概要

松尾英将 医学研究科准教授、庄子皓太 同修士課程学生、小川誠司 同教授、錦織桃子 同教授、滝田順子 同教授、吉田健一 国立がん研究センター研究所分野長、足立壯一 滋賀県立総合病院総長らの研究グループは、小児の急性骨髄性白血病（AML）において、発症年齢によってゲノム異常や予後（治りやすさ）が異なることを明らかにしました。

AML は生まれて間もない乳児にも発症することがありますが、乳児期の発症と幼児期以降の発症との間で、病気の性質がどのように異なるかは、これまで十分に分かっていませんでした。研究グループは、日本小児がん研究グループ（JCCG）の臨床試験で得られたサンプルおよび海外のデータセットを用いて、小児 AML の大規模なゲノム解析を行いました。その結果、*KMT2A* 再構成と呼ばれる染色体異常をもつタイプの AML で、乳児期と幼児期以降ではゲノム異常の種類や頻度、予後に明らかな違いがあることが分かりました。本成果は、小児 AML のより正確なりスク分類や、個別化医療の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 10 月 23 日に国際学術誌「*Haematologica*」にオンライン掲載されました。



KMT2A 再構成 AML の発症年齢によるゲノム異常パターンや予後の違い

1. 背景

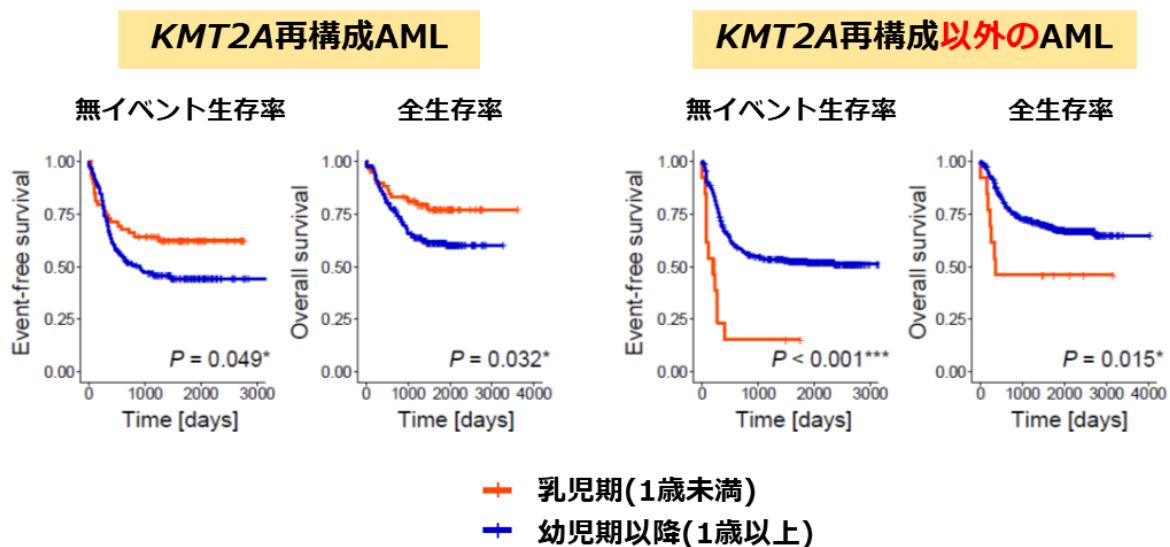
白血病は小児がんの中で最も多い病気です。急性骨髄性白血病（AML）は、小児白血病の中では2番目に多く、予後不良です。小児AMLは生まれて間もない乳児例を含め、各年代で認められます。乳児期のAMLでは *KMT2A* 再構成と呼ばれる染色体異常をもつタイプのAML（以下、*KMT2A* 再構成AML（注1））の頻度が高いなど、白血病の発症年齢と性質の間には、ある程度の関連が知られていました。しかし、小児AMLのサブタイプ（病型）ごとの、発症年齢によるゲノム異常や予後の違いについては十分に調べられていませんでした。

本研究では主に *KMT2A* 再構成AMLに注目し、発症年齢によるゲノム異常や予後の違いを明らかにすることを目的として実施しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、日本小児がん研究グループ（JCCG）による臨床試験AML99・AML-05・AML-12の登録症例と海外（TARGET-AMLコホート）のデータセットに含まれていた、*KMT2A* 再構成AML 239症例と *KMT2A* 再構成以外のAML 538症例を対象としました。これらの症例におけるAML細胞のゲノム解析結果および臨床データを用いて、乳児期（1歳未満）に発症したグループと、幼児期以降（1歳以上）に発症したグループとの間で、ゲノム異常や予後を比較しました。

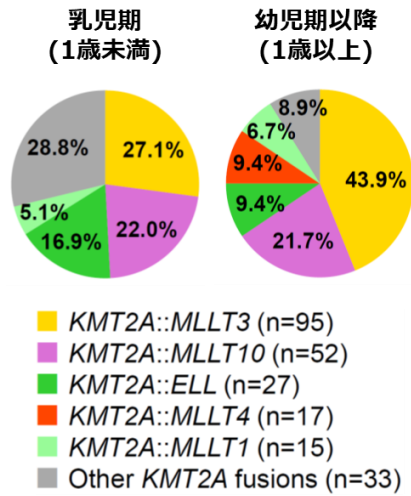
まず、*KMT2A* 再構成AMLと *KMT2A* 再構成以外のAMLのそれぞれにおいて、発症年齢による予後の比較を行いました。その結果、*KMT2A* 再構成AMLでは幼児期以降に発症したグループで予後不良、*KMT2A* 再構成以外のAMLでは乳児期に発症したグループで予後不良という、対照的な結果が得られました（図1）。



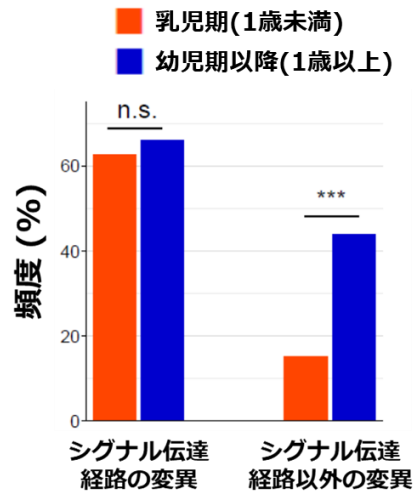
（図1）AMLサブタイプ（病型）ごとの発症年齢による予後の比較結果

次に *KMT2A* 再構成AMLにおいて幼児期以降に発症したグループで予後不良となった背景を調べるため、発症年齢によるゲノム異常（染色体異常および遺伝子異常）の特徴についても比較しました。その結果、幼児期以降に発症したグループでのみ *KMT2A::MLL1* 再構成（注2）が認められること、シグナル伝達経路以外の変異の頻度が高いことなどが明らかになりました（図2）。

染色体異常の比較結果



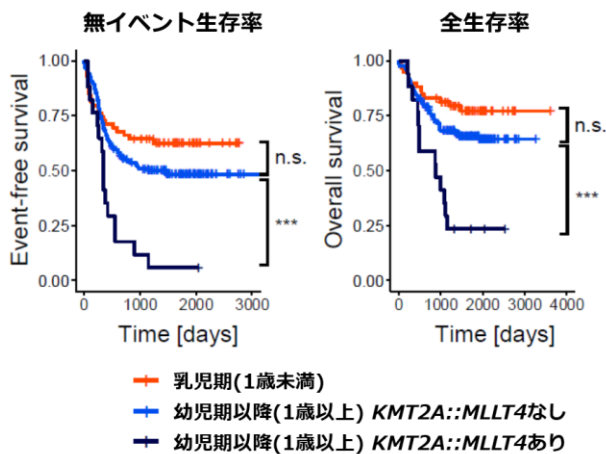
遺伝子異常の比較結果



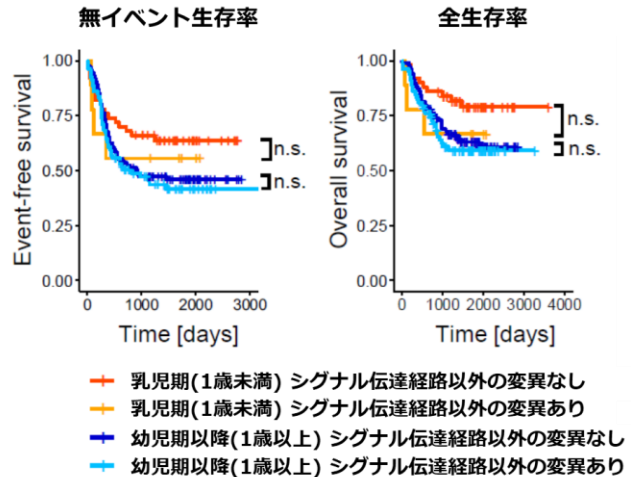
(図2) KMT2A再構成 AML の発症年齢によるゲノム異常の比較結果

そこで、KMT2A::MLL4再構成が認められること、シグナル伝達経路以外の変異が予後に影響を与えているかを調べたところ、KMT2A::MLL4のみが有意な予後不良に関わっており、幼児期以降に発症したグループのうち KMT2A::MLL4をもたない群は、乳児期に発症したグループと予後に有意な差は認められませんでした(図3)。さらに多変量解析(注3)により、「年齢」「白血球数」「KMT2A::MLL4」「KRAS変異(注4)」の4つの因子が、小児の KMT2A再構成 AML における独立した不良予後因子として特定されました。

予後への影響：KMT2A::MLL4再構成



予後への影響：シグナル伝達経路以外の変異



(図3) KMT2A再構成 AML における各ゲノム異常の予後への影響の解析結果

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、本邦および海外のデータを活用し、小児 KMT2A再構成 AML におけるゲノム異常と予後を年齢の側面から詳細に解析した、これまでで最大規模の研究です。本研究を通して、年齢が予後に及ぼす影響が AML のサブタイプ(病型)ごとに異なる可能性があること、および予後に関わるゲノム異常を明らかにする

ことができました。

本成果は、小児 AML のより正確なリスク分類や個別化医療の開発につながることを期待されます。さらに、発症年齢とゲノム異常、そしてそれらと予後との関連の背景にある生物学的メカニズムをより詳細に調べることで、*KMT2A* 再構成 AML の発症や進展の仕組みの解明、新たな治療法の開発にも発展していくものと考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究プロジェクトは、下記の研究費の支援を受けて実施されました。

- ・ 日本学術振興会 科学研究費補助金 (JP19K16832、JP22K08475、JP23K07264、JP25K02623)
- ・ 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業
- ・ 日本医療研究開発機構 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT)
- ・ 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)
- ・ 上原記念生命科学財団 2024 年度 研究奨励金

また、本研究プロジェクトは主に京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻の高井リサーチセンターにて実施されました。

<用語解説>

注 1: *KMT2A* 再構成 AML

KMT2A 遺伝子 (別名: *MLL* 遺伝子) とさまざまな遺伝子との間で染色体転座 (再構成) が生じる AML の一病型。AML では 60 種類以上の再構成パターンが知られています。

注 2: *KMT2A::MLL4* 再構成

KMT2A 再構成の一種で、*KMT2A* 遺伝子と *MLL4* 遺伝子が転座によって融合したもの。*KMT2A* 再構成パターンの中でも、特に予後不良に関連することが知られています。

注 3: 多変量解析

年齢や遺伝子変異など、複数の要因を同時に解析し、それぞれの要因が独立して予後にどの程度影響するかを明らかにする統計手法。

注 4: *KRAS* 変異

細胞増殖を促進するシグナルを伝達する RAS ファミリーの一つ、*KRAS* をコードする遺伝子の変異。さまざまながんで認められ、当グループでは以前に *KMT2A* 再構成 AML の予後不良因子であることを報告しています。

<研究者のコメント>

「小児白血病の中でも、発症年齢によって特徴が異なるという結果は非常に興味深いものでした。今後、年齢がどのように予後へ影響するのかを明らかにし、白血病の予後予測や治療標的の発見、発症機序の解明につなげたいと考えています。本研究は、日本全国の医療機関のご協力のもと、多数のサンプルを解析することで実現しました。ご協力いただいた患者さんやご家族、医療スタッフの皆様に心より感謝申し上げます。」(庄子皓太、松尾英将)

<論文タイトルと著者>

タイトル : Age-specific mutation profiles and their prognostic implications in pediatric *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

日本語訳 : 小児 *KMT2A* 再構成 AML における年齢特異的な変異プロファイルと予後への影響

著者 : Kota Shoji, Kenichi Yoshida, Shinju Iyoda, Moe Ishikawa, Miu Tanaka, Michidai Nobe, Nijika Saito, Yuto Shino, Yasuhito Nannya, Genki Yamato, Shinichi Tsujimoto, Norio Shiba, Yasuhide Hayashi, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Ai Okada, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Yuhki Koga, Hiroaki Goto, Kiminori Terui, Etsuro Ito, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Hiroshi Moritake, Akio Tawa, Junko Takita, Momoko Nishikori, Souichi Adachi, Seishi Ogawa, Hidemasa Matsuo

掲載誌 : *Haematologica* (<https://haematologica.org/index>) Impact factor (2024): 7.9

DOI : 10.3324/haematol.2025.288481