

骨髄/ナチュラルキラー（NK）前駆細胞性急性白血病は新規の独立した白血病である — 希少白血病の分子遺伝学的基盤の理解と治療法開発 —

【ポイント】

- 長らく謎であった骨髄/ナチュラルキラー（NK）前駆細胞性急性白血病の遺伝子異常をつきとめました。
- 遺伝子異常に基づいた治療法が明らかになりました。
- ナチュラルキラー（NK）細胞の起源の解明の一端を担う研究となりました。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 茨城県小児・周産期地域医療学講座の高木正稔教授の研究グループと日本小児血液・がん学会白血病・リンパ腫委員会との共同研究で、骨髄/ナチュラルキラー（NK）前駆細胞性急性白血病が、NOTCH1 および RUNX3 の活性化と BCL11B の不活性化に基づき発症する白血病で、従来知られていた白血病から独立した疾患概念であることを明らかにしました。そして、分子生物学的にアスパラギン合成酵素（ASNS）レベルの低下があり、L-アスパラギナーゼが有効な治療薬であることをつきとめました。この研究は日本血液学会研究助成、日本白血病研究基金の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Science Advances*（サイエンス アドバンス）に、2023 年 12 月 13 日午後 2 時（米国東部時間）にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

白血病は血液を作る骨髄において、血液細胞を作る過程で生じた血液のがんです。白血病細胞が異常に増加して骨髄を占拠することで正常の造血が阻害されるため、感染症、貧血、出血などの症状が出現します。がん化する血液細胞の種類により大きく「骨髄性」^{*1}と「リンパ性」^{*2}に、病気の進行パターンや症状により「急性」と「慢性」に分類されます。しかし、いずれにも分類されない「骨髄性」と「リンパ性」の性格を同時に持つものや、NK 細胞^{*3}の形質を持つものなど希少な白血病も存在することが知られています。

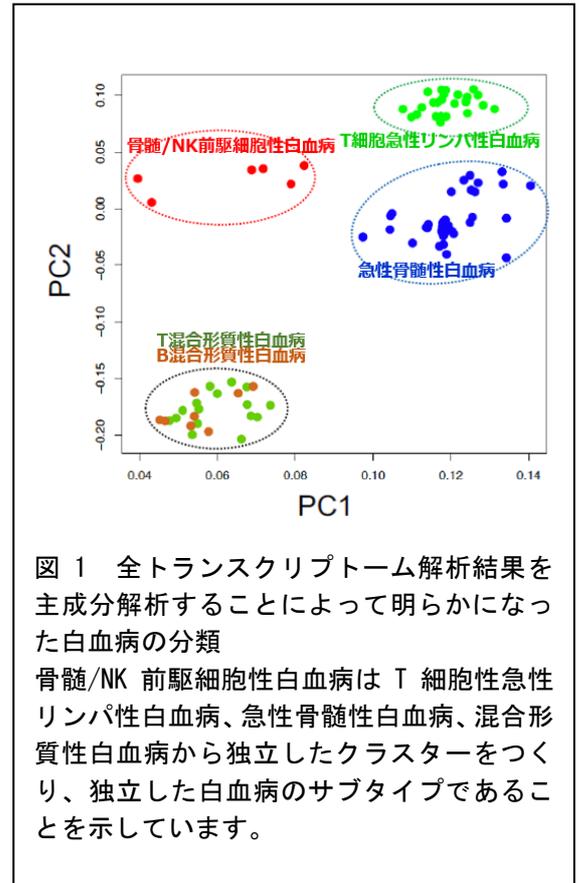
骨髄/ナチュラルキラー（NK）前駆細胞性急性白血病 Myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia (MNKPL) は 1997 年に鈴木らによって初めて報告された髄外浸潤を特徴とする非常に稀な白血病で、東アジアに多いことが知られていました。しかし、WHO 分類^{*4}では該当する疾患概念がありません。予後不良とされていますが、これまでその希少性からその臨床像は十分解明されていませんでした。また、その分子病態に関しても、全く研究が行われていませんでした。それゆえ適切な治療法も確立されていませでした。

【研究成果の概要】

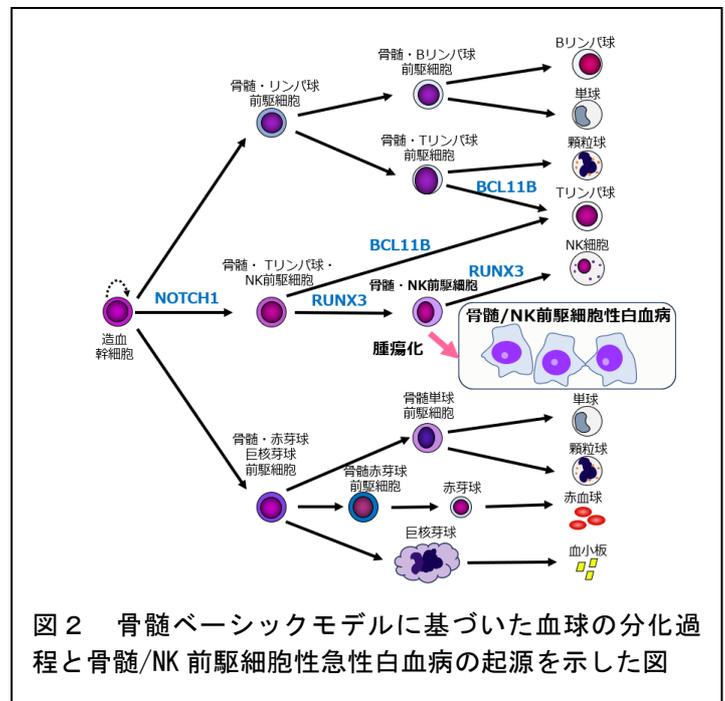
日本小児血液・がん学会の事業の一環として、アンケート調査により骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病を含む希少白血病の全国調査を行いました。その結果を基に骨髄/NK 前駆細胞性白血病の臨床情報を解析し、また、分子病態を明らかにするために検体を収集し、分子生物学的な解析を行いました。

日本全国から 15 例の骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病の臨床情報が収集できました。小児から成人までその発症は広く見られ、5 年全生存率は 36.7%と不良でした。

分子遺伝学的な解析として、13 例の全エクソン解析または全ゲノム解析^{*5}、6 例の全トランスクリプトーム解析^{*6}、7 例の DNA メチル化アレイ解析^{*7}を行いました。2 例で単一細胞 RNA シークエンス解析^{*8}を正常骨髄と比較して行いました。その結果、NOTCH 経路^{*9}にかかわる分子の遺伝子変異を 54%、染色体転座や欠損など構造異常を含め *ETV6* 遺伝子^{*10}に異常を 38%に認めました。全トランスクリプトーム解析の結果、骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病は他の白血病から独立した白血病であることが明らかとなり（図 1）、NOTCH1 の異常、RUNX3^{*11}の発現亢進、*BCL11B*^{*12}の発現低下が認められました。以上のことから、骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病は NOTCH1、RUNX3 の活性化、*BCL11B* 低発現を特徴とした白血病であることが明らかとなりました。NK 細胞の発生は、古典的にはリンパ系細胞に由来すると考えられてきましたが、単一細胞 RNA シークエンス解析から、NK 細胞と骨髄系細胞は共通の前駆細胞を持つことが示唆され、骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病はこの段階での細胞が腫瘍化したものであることが明らかとなりました（図 2）。



（この段落は上記の長い段落の一部であり、重複して記載されています）



オミクス解析^{※13}と in vitro 薬剤感受性試験により、骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病はアスパラギン合成酵素レベルの低下があり、L-アスパラギナーゼ^{※14}に対する感受性が高いことが、その特徴であることが明らかになりました。また、収集した臨床情報からも L-アスパラギナーゼを加えた急性骨髄性白血病タイプの治療を受けた骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病患者は 100%の生存を示しており（図 3）、L-アスパラギナーゼ併用した急性骨髄性白血病に用いられる治療法が骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病に有用であることが明らかになりました。

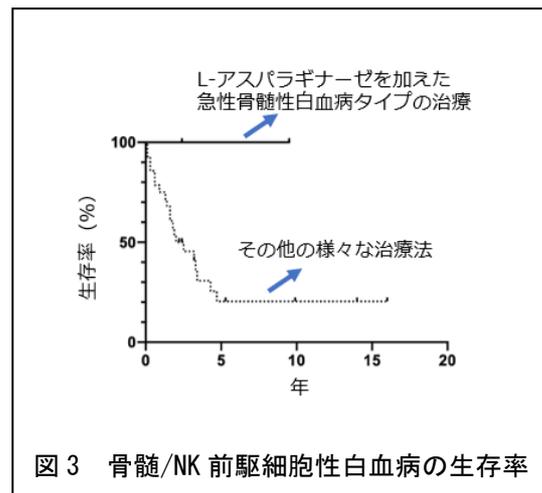


図 3 骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病患者の生存率

【研究成果の意義】

本研究成果により、骨髄/NK 前駆細胞性急性白血病が一つの独立疾患概念であることを分子生物学的な視点からも証明したことになります。このことは将来的な白血病の WHO 分類の改定につながると考えます。また、分子生物学的な解析から、本疾患に効果的に作用する薬剤を同定し、疫学的な視点からもより効果的な治療法を示せたことから、本疾患に対する標準的な治療法確立につながると考えます。また、腫瘍細胞の解析にとどまらず、NK 細胞分化過程全体の理解、そして、NK 細胞の操作による細胞療法に応用可能な基礎研究成果につながると考えます。研究成果による波及効果として、NK 細胞分化機構の全体像の理解は、近年注目されている免疫細胞療法に応用可能な iPS 細胞由来 NK 細胞の効率的な作製にも応用できると考えます。

【用語解説】

※1 骨髄性

血液を作る骨の中にある組織を骨髄という。その中でも狭義の意味で、細菌を食べる好中球や単球などを起源とする細胞に由来する白血病を骨髄性白血病と呼ぶ。

※2 リンパ性

免疫をつかさどるリンパ球に由来する白血病をリンパ性白血病と呼ぶ。

※3 NK 細胞

NK（ナチュラルキラー）細胞とは、リンパ球の一種で、体内でウイルスに感染した細胞やがん細胞などを排除する。一般的にリンパ球の 10～30%を占める。他のリンパ球と異なり、抗原に感作されることなくがん細胞やウイルス感染細胞を殺傷することができる細胞。

※4 WHO 分類

様々な腫瘍について、WHO（世界保健機関）から委託されたエキスパートによって、病理的、遺伝学的な視点から行われる分類。国際基準として用いられる。

※5 全エクソン解析または全ゲノム解析

生物のもつすべての遺伝情報、あるいはこれを保持する DNA の全塩基配列であるゲノムは、タンパク

質のアミノ酸配列をコードするエクソン領域とそれ以外のノンコーディング領域に大別される。このうち次世代シーケンサーを用いて、エクソン領域のみを解析するのが全エクソン解析、ゲノム全体を解析するのが全ゲノム解析。

※6 全トランスクリプトーム解析

遺伝子転写産物 (mRNA) すべてを、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する解析手法。融合遺伝子の検出や、遺伝子発現の網羅的・定量的評価が可能である。

※7 DNA メチル化アレイ解析

微小なチップの上に DNA の部分配列を高密度に固定したもの。本研究では DNA メチル化を網羅的に解析することができるメチル化アレイを用いた。現在最大で、一度にゲノム上の 85 万か所について DNA メチル化の有無について評価が可能である。

※8 単一細胞 RNA シーケンス解析

細胞一つ一つについて、全トランスクリプトーム解析を行い、細胞の特性を明らかにする解析手法。

※9 NOTCH 経路

シグナル伝達経路の一つであり、発生過程の様々な組織構築過程において細胞の増殖や分化など細胞の運命決定に機能している。T 細胞性急性リンパ性白血病で高頻度に異常があることが知られている。

※10 *ETV6* 遺伝子

造血および血管網の発生・維持に重要な遺伝子。白血病や肉腫で、さまざまな染色体転座や遺伝子異常がみられる。

※11 *RUNX3*

RUNX ファミリーに属する転写因子、*RUNX3* はさまざまな血球に発現しており、血球の機能および分化をつかさどる、特に NK 細胞の分化に主要な役割を持つ。

※12 *BCL11B*

T 細胞の分化に必須の転写因子。

※13 オミクス解析

生体中の特定の機能分子の全体 (-ome) を網羅的・統合的に解析する手法 (omics)。遺伝子 (gene) の全体像 (genome) を解析するゲノミクス、遺伝子転写産物 (transcript) の全体像 (transcriptome) を解析するトランスクリプトミクスなど。複数のオミクス情報を統合的に解析することで、より詳細に疾患の分子病態を理解することが可能となる。

※14 L-アスパラギナーゼ

L-アスパラギンを分解する酵素で、急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫の治療に用いられる薬剤。L-アスパラギンはタンパク質を構成するアミノ酸の一つで、正常細胞では細胞内で L-アスパラギンを合成するので、細胞外から取り込む必要がない。しかし、がん細胞は、細胞内で合成される L-アスパラギンだけでは必要量を補えないので、細胞外の L-アスパラギンを取り込んで利用している。L-アスパラギナーゼは細胞外の L-アスパラギンを分解するため、がん細胞は細胞外から L-アスパラギンを取り込めなくなり、タンパク質合成が阻害され、細胞死が起る。

【論文情報】

掲載誌: *Science Advances*

論文タイトル: Myeloid/Natural Killer (NK) Cell Precursor Acute Leukemia as a Distinct Leukemia Type

DOI: <http://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adj4407>.