

ZNF384 関連小児急性リンパ性白血病の国際共同研究

～新しい小児白血病分類の確立に貢献～

ポイント

- ・ ZNF384 関連融合遺伝子をもつ小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者 218 名を調査。
- ・ 独立したサブグループである一方、融合遺伝子の相手により年齢と予後などの臨床的特徴が異なる。
- ・ 小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の正確な診断と効果的な治療の開発につながる成果。

概要

北海道大学大学院医学研究院小児科学教室の研究チーム（真部 淳教授，平林真介助教）は、アジアと欧米の国際共同研究を通じて、ZNF384 関連の融合遺伝子*1をもつ小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の患者 218 名の臨床情報、白血病細胞の解析データを統合して検討し、融合遺伝子の相手により年齢と予後などの臨床的特徴が異なることを解明しました。

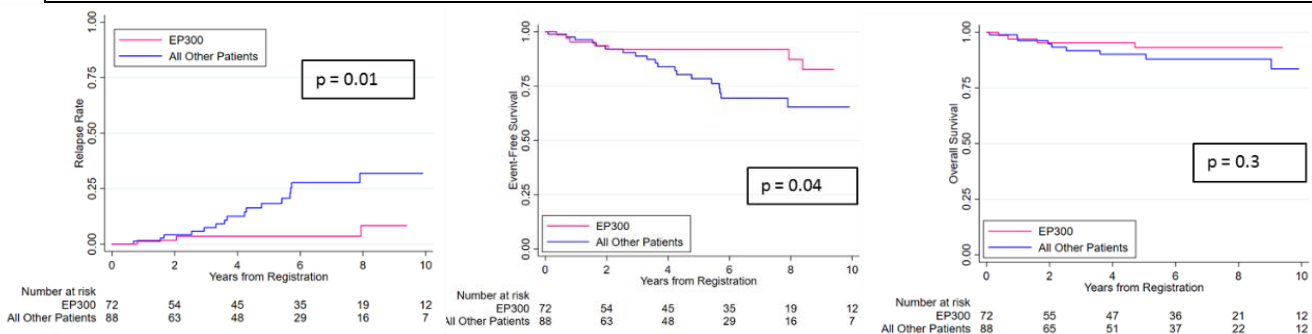
小児の急性リンパ性白血病（ALL）は小児がんの B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の小児がん中で最も多く、全体の 30%を占める疾患です。その治療成績はここ数十年で飛躍的に向上し、5 年生存率は 90%を超えますが、今でも再発を来す例が存在します。近年、ZNF384 関連の融合遺伝子が有力なサブグループ*2である可能性が示されています。

218 人の患者において、ZNF384 と融合する遺伝子は EP300 が 43%、TCF3 が 31%、TAF15 が 9%、CREBBP が 8%、その他を合わせたものが 9%でした。ZNF384 関連融合遺伝子を有する患者の治療成績は全体で 5 年無イベント生存率（EFS）*3 は 85%、全生存率は 91%と良好でしたが、その中で EP300-ZNF384 融合遺伝子を有する例の再発率は 4%とその他に比べて有意に低く、5 年無イベント再発率 92%、全生存率 93%と非常に治りやすい白血病であることがわかりました。

ZNF384 関連融合遺伝子を有する B-ALL は、共通して表面マーカー上の特徴を持ち、造血幹細胞に近い発現パターンをとる B-ALL の独立したサブグループと考えられます。一方で、今回 ZNF384 融合遺伝子では融合する相手の遺伝子によって、年齢と予後などの臨床的特徴が異なることが示唆されました。これらの結果は、小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の正確な診断と効果的な治療の開発につながる成果といえます。

国内で 1 年に 100 万人が診断される成人がんと異なり、小児がんは 1 年に 2000 人程度と発症数は少ないため、国際協調を進めることは研究の進歩のみならず、患者の診断と治療の開発にとっても、大きな意義を有し、今後もこのような体制の継続が望まれます。

なお、本研究成果は、2021 年 3 月 10 日（水）公開の Leukemia 誌にオンライン掲載されました。



EP300-ZNF384 融合遺伝子の再発率と治療成績

【背景】

小児の急性リンパ性白血病（ALL）は小児がんの B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）の小児がんで最も多く、全体の 30%を占める疾患です。その治療成績はここ数十年で飛躍的に向上し、5 年生存率は 90%を超えますが、今でも再発を来す例が存在します。B-ALL は染色体や遺伝子の異常により、詳細に分類され（図 1）、その多くは予後と相関することが示されてきました。その中で、特徴的な核型、遺伝子異常が見つからない一群は B-other と呼ばれ、重要な研究課題となっています。B-other の中にはいくつかの新規の融合遺伝子が存在していると考えられ、これらを明らかにすることは、白血病発症機構の解明や新たな分子標的薬の開発などに発展すると考えられます。近年、*ZNF384* 関連の融合遺伝子が有力なサブグループである可能性が示されました。今回、研究グループは国際共同研究を行い、その臨床的特徴を検討しました。

【研究手法】

本研究では、アジアと欧米の 16 に及ぶ小児 ALL 研究グループが共同して作られた Ponte di Legno グループで診療された患者のうち、*ZNF384* 関連融合遺伝子を同定された 218 人を対象に、白血病由来の DNA と RNA 検体から FISH 法、RT-PCR 法、次世代シーケンスの手法を用いて *ZNF384* 融合遺伝子の相手となる遺伝子を調べ、患者の臨床情報と合わせて検討しました。

【研究成果】

218 人の患者において、*ZNF384* と融合する遺伝子は *EP300* が 43%、*TCF3* が 31%、*TAF15* が 9%、*CREBBP* が 8%、その他を合わせたものが 9%でした（図 2）。男女比に差はありませんでしたが、*EP300-ZNF384* 融合遺伝子は発症年齢の中央値が 11 歳と比較的高い一方で、*TCF3-ZNF384* 融合遺伝子は 5 歳と低年齢でした。*ZNF384* 関連融合遺伝子に共通した特徴として、白血病細胞の表面抗原の CD10 が陰性または弱陽性で、CD13、CD33 両方またはどちらかが陽性のパターンをとっていました。これは CD10 陽性で CD13 や CD33 が陰性のことが多い通常の B-ALL とは異なります。

ZNF384 関連融合遺伝子を有する患者の治療成績は全体で 5 年無イベント生存率は 85%、全生存率は 91%と良好でしたが、その中で *EP300-ZNF384* 融合遺伝子を有する例の再発率は 4%とその他に比べて有意に低く、5 年無イベント再発率 92%、全生存率 93%と非常に治りやすい白血病であることがわかりました（p.1 図）。

【今後への期待】

ZNF384 関連融合遺伝子を有する B-ALL は、共通して表面マーカー上の特徴を持ち、造血幹細胞に近い発現パターンをとる B-ALL の独立したサブグループと考えられます。一方で、今回 *ZNF384* 融合遺伝子の相手により年齢と予後などの臨床的特徴が異なることが示唆されました。*ZNF384* 関連融合遺伝子を有する B-ALL は従来の検査法では検出が難しいものの、臨床的に重要なサブグループであり、この研究結果を受けて FISH 法を中心に新たな検出法が開発されつつあります。このように小さなサブグループの解析は、一国あるいは一大陸では困難であり、大陸を超えての国際共同研究が必要です。今回の病型は、わが国の報告が先行したことを契機として、国際共同研究を主導できました。

この Ponte di Legno グループは、主に先進国の代表的な小児白血病の研究グループによって 1995 年に結成されたもので、今までにも様々な稀なタイプの白血病の特徴を明らかにしてきました。国内で 1 年に 100 万人が診断される成人がんと異なり、小児がんは 1 年に 2000 人程度と発症数が少ないため、国際協調を進めることは研究の進歩のみならず、患者の診断と治療の開発にとっても、大きな意義を有します。今後もこのような体制の継続が望まれます。

論文情報

論文名 Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with *ZNF384* rearrangements: A retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group (*ZNF384* 関連融合遺伝子をもつ小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の特徴と予後)

著者名 Shinsuke Hirabayashi,¹ Ellie R. Butler,² Kentaro Ohki,³ Nobutaka Kiyokawa,³ Anke K. Bergmann,⁴ Anja Möricke,⁵ Judith M. Boer,^{6,7} Hélène Cavé,⁸ Giovanni Cazzaniga,⁹ Allen Eng Juh Yeoh,¹⁰ Masashi Sanada,¹¹ Toshihiko Imamura,¹² Hiroto Inaba,¹³ Charles Mullighan,¹³ Mignon L. Loh,¹⁴ Ulrika Norén-Nyström,¹⁵ Agata Pastorczak,¹⁶ Lee-Yung Shih,¹⁷ Marketa Zaliova,¹⁸ Ching-Hon Pui,¹³ Oskar A. Haas,¹⁹ Christine J. Harrison,² Anthony V. Moorman,² and Atsushi Manabe,¹ (¹Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ²Leukaemia Research Cytogenetics Group, Wolfson Childhood Cancer Research Centre, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, ³Department of Pediatric Hematology and Oncology Research, National Research Institute for Child Health and Development, ⁴Hannover Medical School, Institute of Human Genetics, ⁵Department of Pediatrics, Christian-Albrechts-University Kiel and University Medical Center Schleswig-Holstein, ⁶Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, ⁷OncoCode Institute, ⁸Department of Genetics, Robert Debré Hospital and University of Paris, ⁹Centro Ricerca Tettamanti, Pediatric Clinic University of Milano-Bicocca, ¹⁰Khoo Teck Puat - National University Children's Medical Institute, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, ¹¹Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, ¹²Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, ¹³St Jude Children's Research Hospital and Department of Pediatrics, College of Medicine, the University of Tennessee Health Science Center, ¹⁴Department of Pediatrics, Benioff Children's Hospital and the Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, ¹⁵Department of Clinical Sciences, Pediatrics, Umeå University, ¹⁶Department of Pediatric, Oncology, Hematology and Diabetology, Medical University of Łódź, ¹⁷Division of Hematology-Oncology, Chang Gung Memorial Hospital at Linkou and Chang Gung University, ¹⁸CLIP, Department of Paediatric Haematology/Oncology, Charles University Prague, 2nd Faculty of Medicine, ¹⁹Children's Cancer Research Institute)

雑誌名 Leukemia (血液学の専門誌)

DOI 10.1038/s41375-021-01199-0

公表日 2021年3月10日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 真部 淳 (まなべあつし)

T E L 011-706-5954 F A X 011-706-7898 メール atmanabe@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.pediatrics-hokudai.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

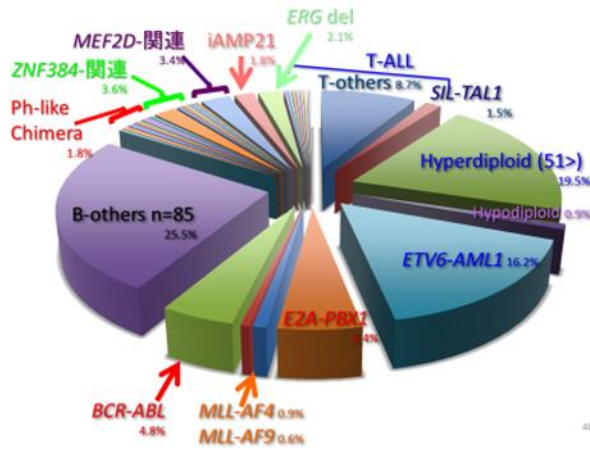


図 1. TCCSG L0416/0616 登録 ALL 症例の遺伝子異常
共同研究者の清河信敬氏提供
(国立成育医療研究センター)。

Partner	Frequency, n(%)
EP300	83 (43)
TCF3	60 (31)
TAF15	17 (9)
CREBBP	15 (8)
Other	18 (9)
EWSR1	6 (3)
ARID1B	1 (0.5)
BMP2K	1 (0.5)
CLLORF74	1 (0.5)
CCAR1	1 (0.5)
CLTC	1 (0.5)
DUX4	1 (0.5)
NIPBL	1 (0.5)
SEC24B	1 (0.5)
SMARCA2	1 (0.5)
USP25	1 (0.5)
Other*	2 (1)
Total with known partner	193 (100)
Unknown partner**	25
Grand total	218

図 2. ZNF384 と融合する遺伝子と
その頻度

【用語解説】

- *1 融合遺伝子 … 白血病細胞における染色体の組換えにより、複数の遺伝子が連結されて生じる新たな遺伝子。異常な融合タンパク質を生じ、白血病の原因となりうる。
- *2 サブグループ … B 前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病 (B-ALL) において、特徴的な遺伝子・染色体異常により細分類されたもの。
- *3 無イベント生存率 (EFS) … 寛解導入不応, 再発, 二次がん, 死亡のない生存率をさす。