

急性白血病における MLL再構成について (The MLL recombinome of acute leukemias in 2017)

聖路加国際病院
初期研修医 1 年
中込 雅人

MLL遺伝子とは？

MLL遺伝子は染色体11q23の転座切断から単離された遺伝子で、**転座相手が非常に多彩**であることが特徴である。基本的には、血球系の細胞では造血幹細胞や前駆細胞で発現しており、HOX遺伝子群の正常な発現を通じて正常造血に必須な蛋白であることが明らかにされている。

転座によって引き起こされる、MLL遺伝子の再構成はALL、AML、MDSでみられ、特に生後一年以内に発症する乳児ALLでは70%以上に再構成がみられると言われている。

再構成によって生じた**MLL融合遺伝子**から、**MLL融合タンパク質**が形成され、これらがDNAに結合して**白血病遺伝子の発現**を引き起こす。

MLL遺伝子の再構成を伴う白血病の特徴としてまず第1に挙げられるのは、**治療抵抗性で予後不良**であることである。



MLL遺伝子の再構成が陽性であることを診断時にもれなく同定し、造血幹細胞移植を含めた治療を開始することで少しでも予後を改善しよう。

そのためにはMLL再構成の、どのサブタイプがどの年代、どの病型で起こりやすいかなどの特徴を捉えることで同定に役立つのではないか。

急性白血病における MLL再構成について (The MLL recombinome of acute leukemias in 2017)

聖路加国際病院
初期研修医 1 年
中込 雅人

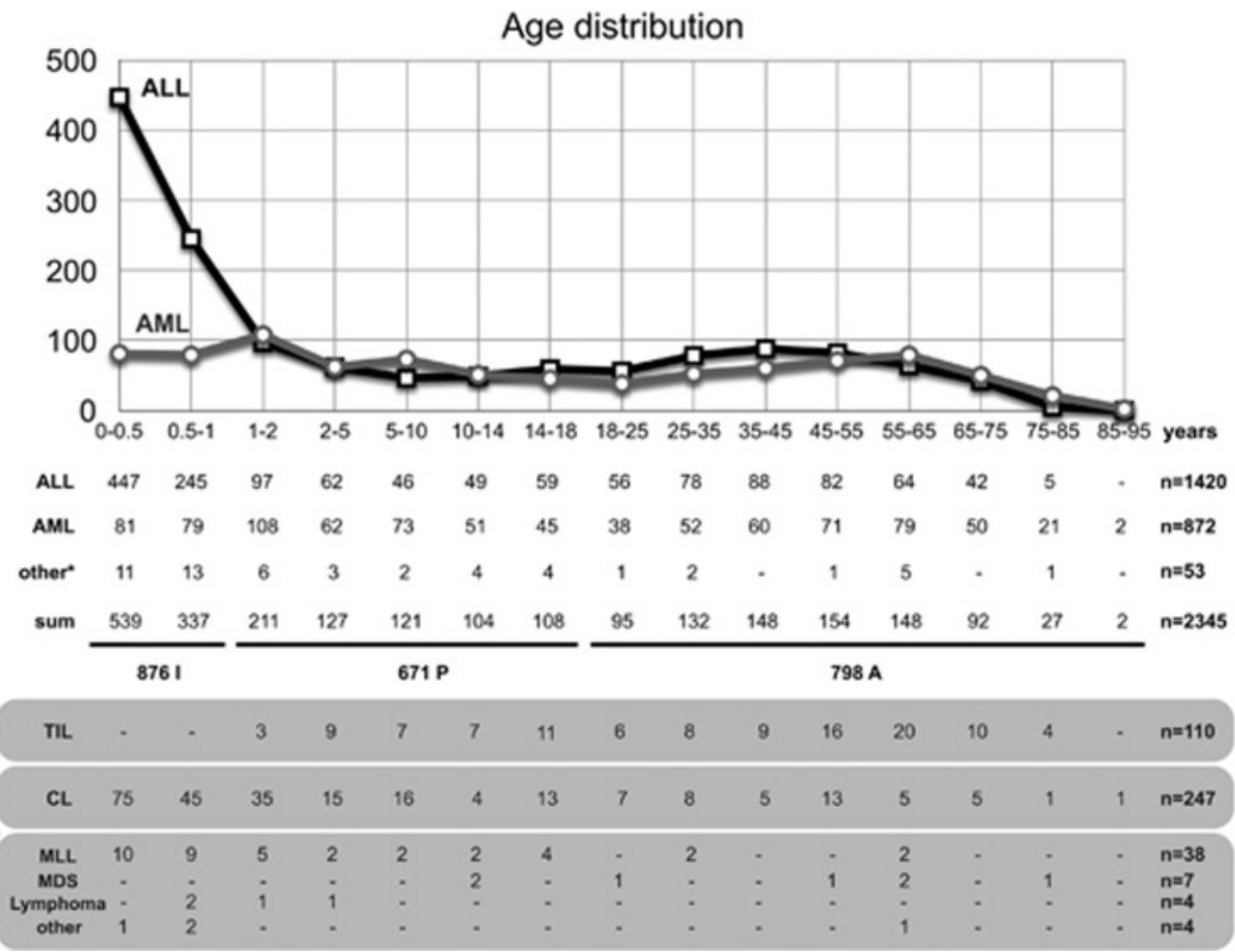
Method

・様々な研究グループ、ヨーロッパをはじめとした各国の診断センターから、2003年から2016年の間の急性白血病患者2381人のデータを収集し、36の以下のMLL再構成を含んだ症例を除いた2345人についてDNAを解析し研究した。

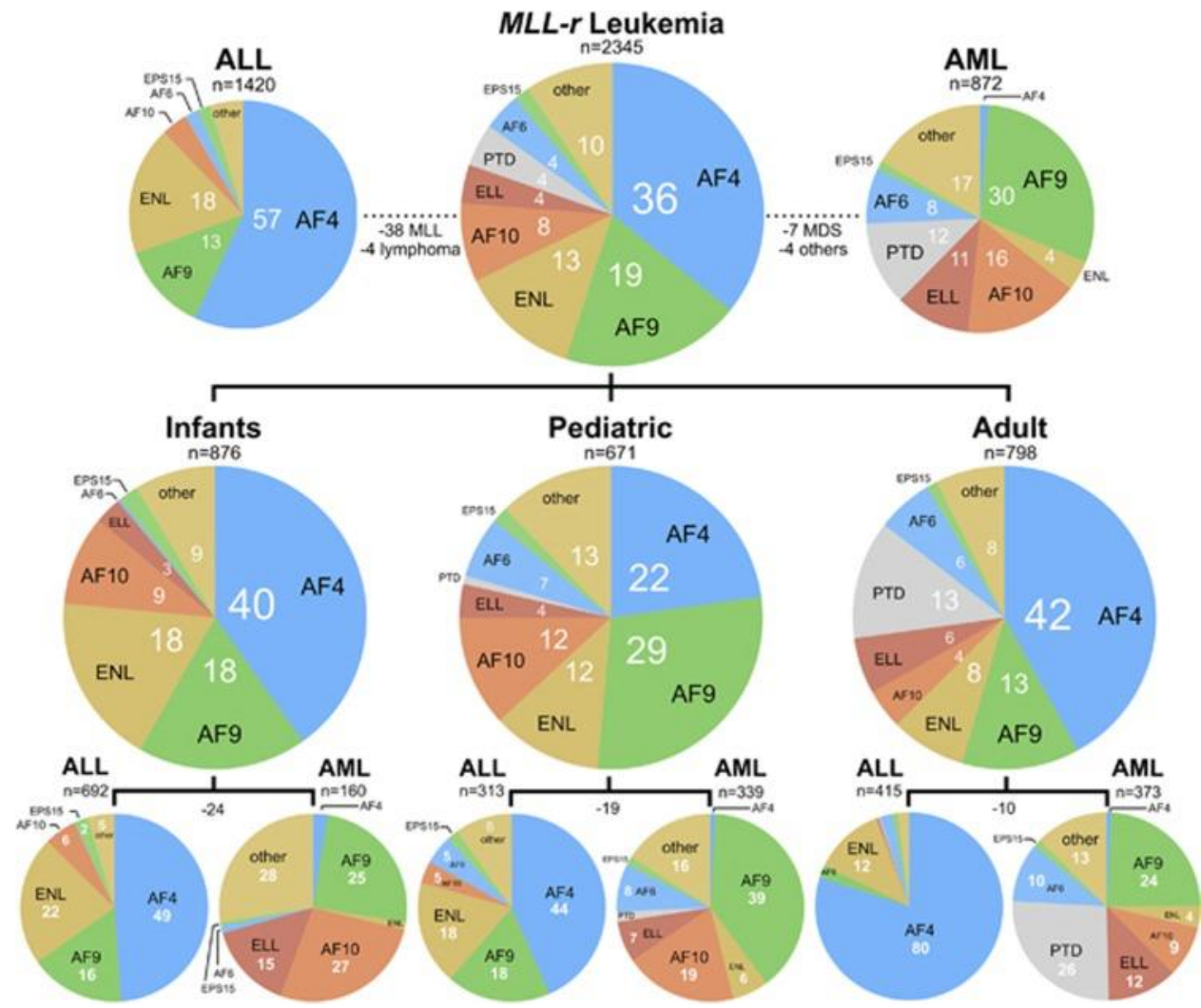
(9 × *MLL-AF9*; 8 × *MLL-AF4*; 4 × *MLL-ENL*; 4 × *MLL-AF10*; 3 × *MLL-AF6*; 2 × *MLL-AF17*; 2 × *MLL-EPS15*; 1 × *MLL-GAS7*; 1 × *MLL-LOC100128568*; 1 × *MLL-CREBBP*; and 1 × *MLL-PTD*. この除外によって結果に影響は与えない。)

Result

1) MLL再構成白血病の年齢分布

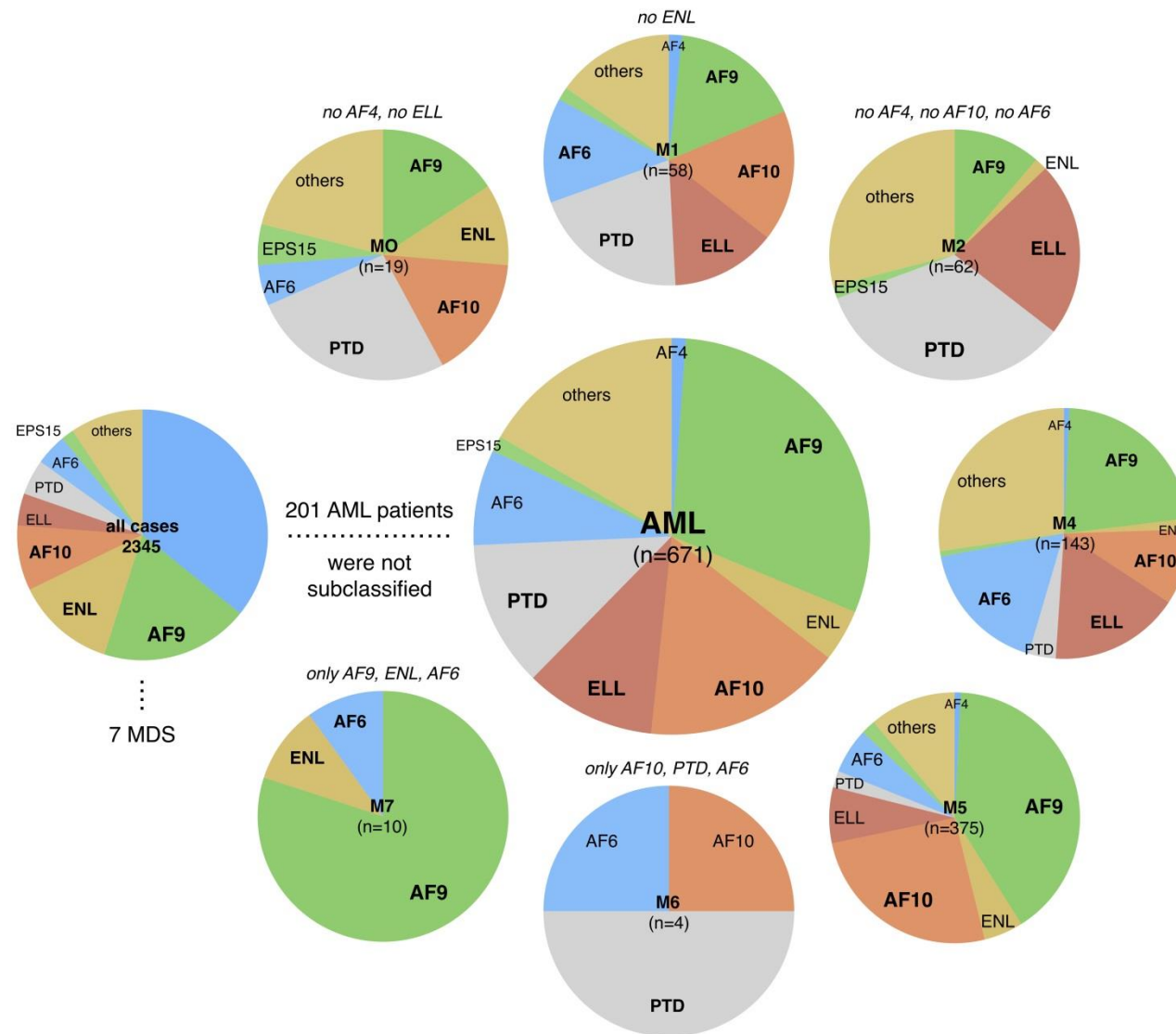


2) 臨床病型別のMLL再構成の種類分布

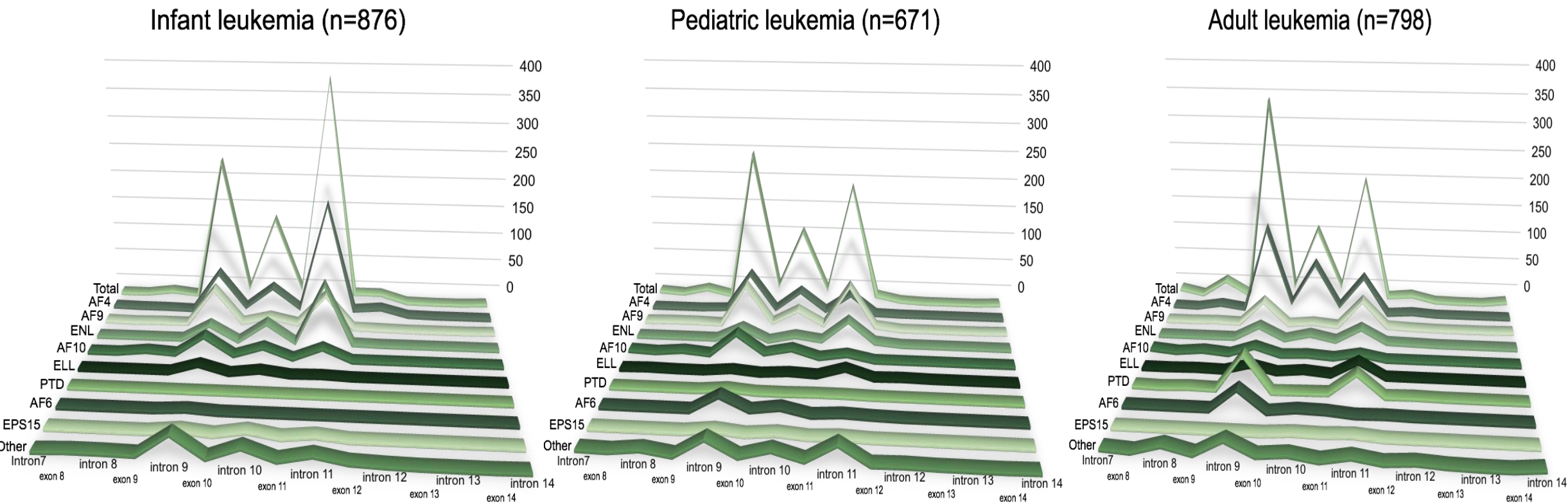


これらのようなMLL再構成と年齢の相関関係の傾向を知ることは診断はもちろん疾患をスクリーニングする上でも役立つ。

3) FAB分類におけるMLL再構成の融合相手遺伝子の分布



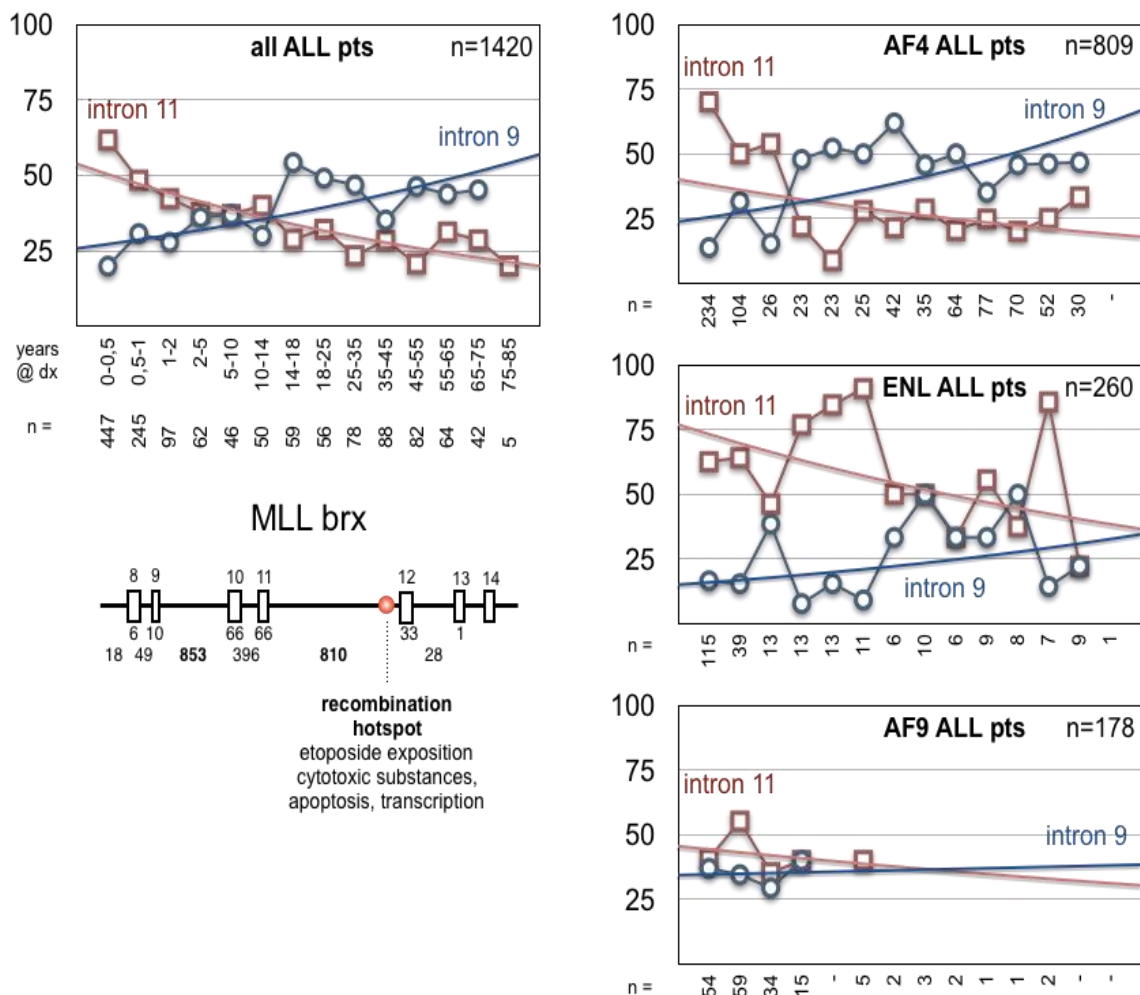
4) 融合相手遺伝子毎の切断部位の分布



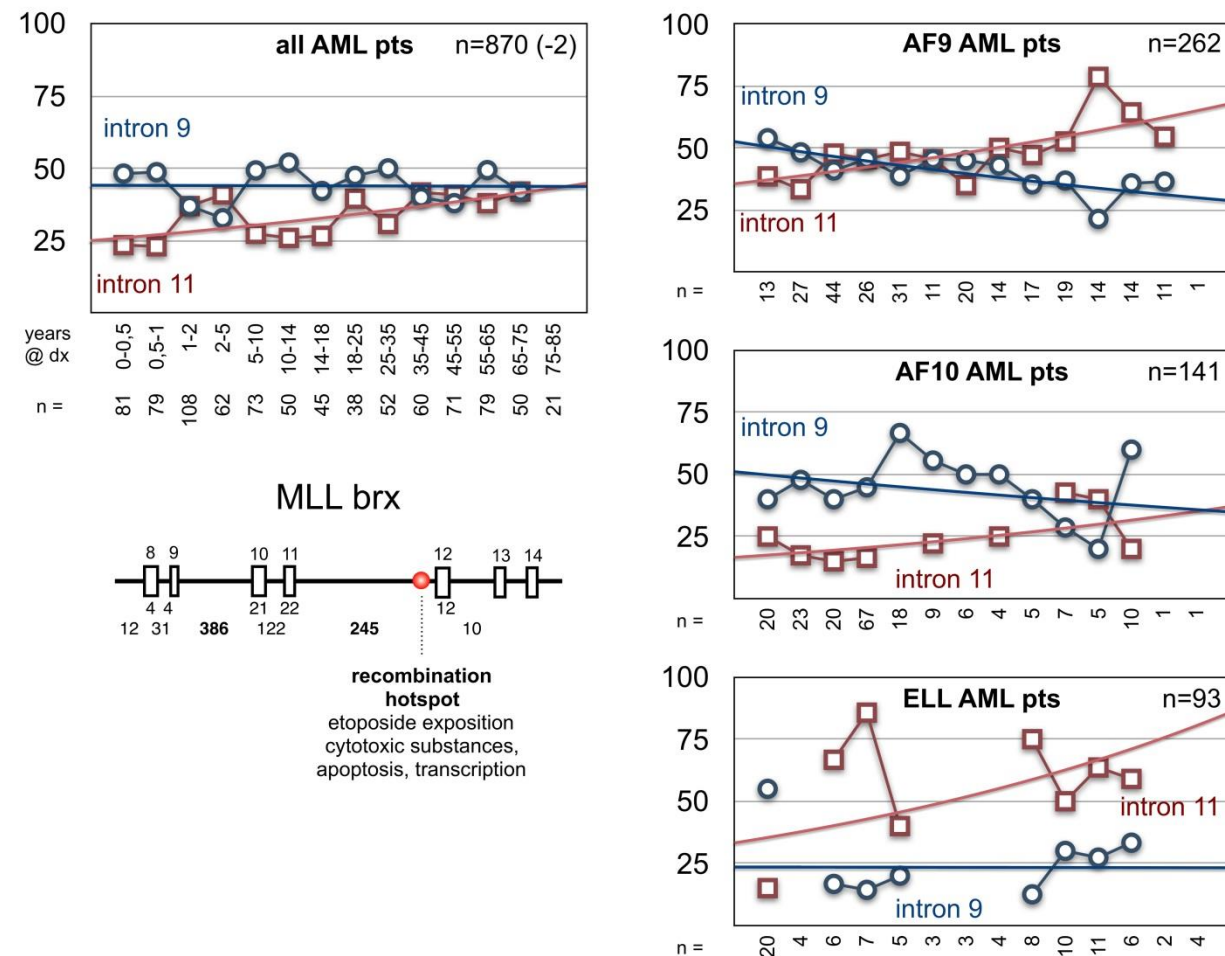
各exon9～11には機能的に重要な部位があり、その欠損は腫瘍自体の病態や臨床的な振る舞いに影響を与える。

5) 疾患タイプと遺伝子切断部位の傾向

ALL: age dependent brx distribution



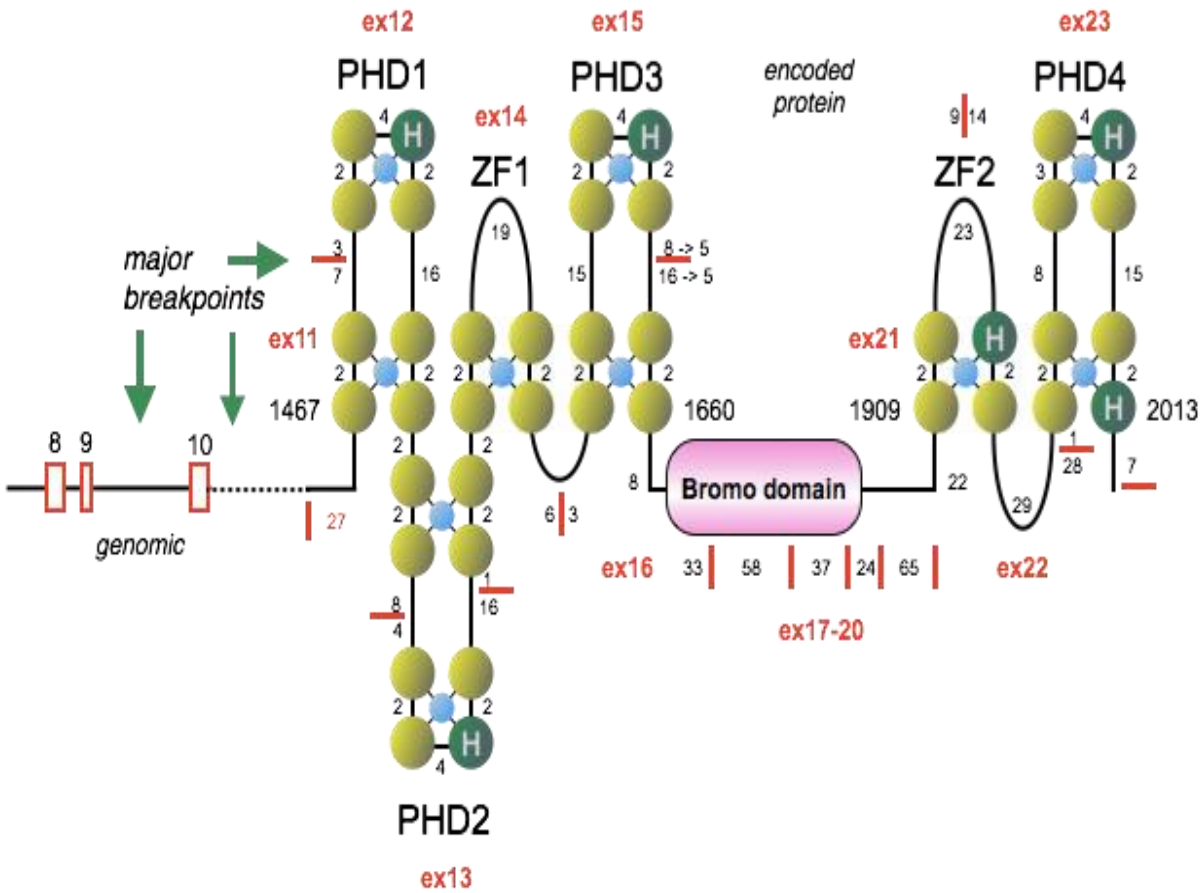
AML: age dependent brx distribution



The MLL PHD1-3/BD/PHD4 domain is encoded by exons 11-23

基本的にintron11に切断部があるものは上流に切断点があるものと比し予後悪い。

それはこの部位にくっかの重要な構造を持つからと言われている。



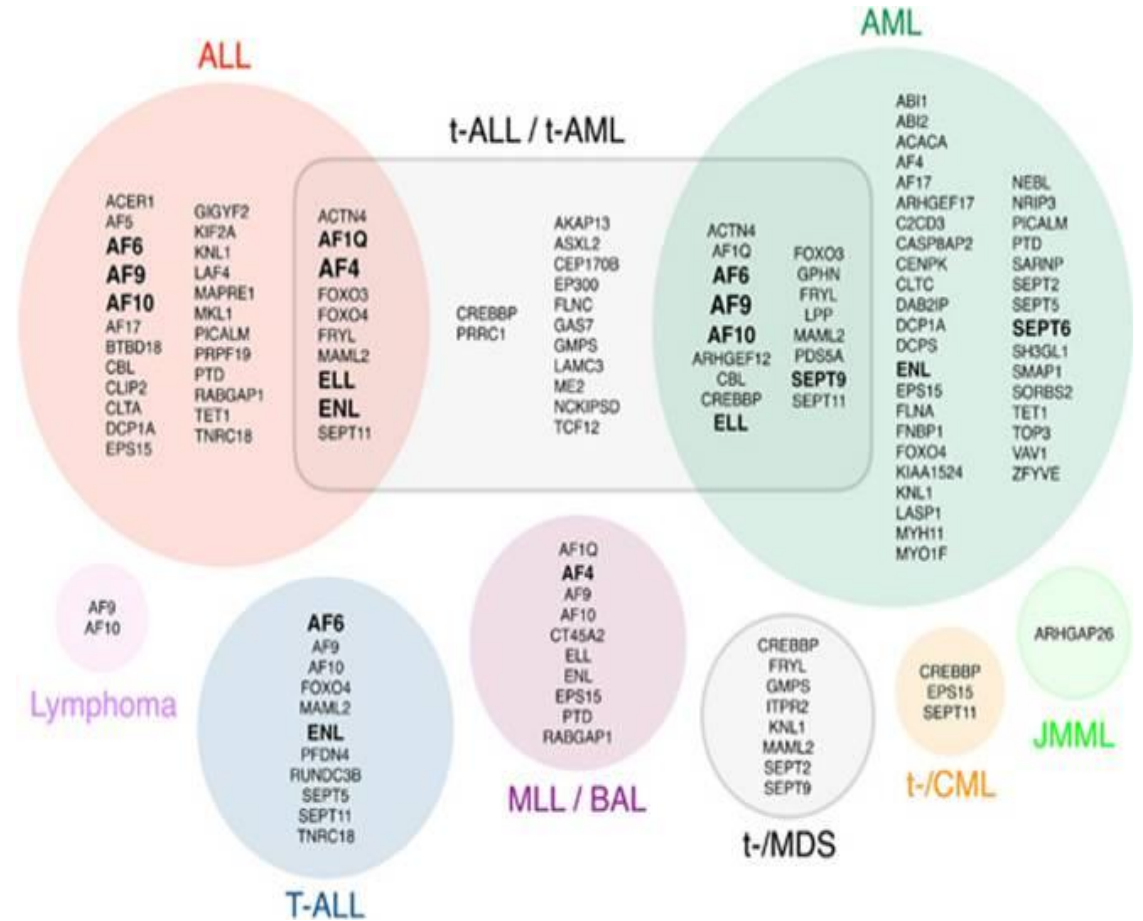
MLL length in...

exon	nt	aa
11	114	38
12	147	49
13	96	32
14	121	40,33
15	123	41
16	185	61,67
17	174	58
18	111	37
19	74	24,67
20	194	64,67
21	107	35,67
22	138	46
23	159	53
Σ	1743	581

遺伝子	機能
GIGYF2	神経や筋肉のホメオスタシスをコントロールする。
KIF2A	腫瘍細胞の浸潤や転移に関わる。
CLIP2	甲状腺乳頭癌に関与。
CLTA	腫瘍細胞の浸潤に関わると言われている。
RAMGAP1	Centrosomeの微小管の形成に関与。
TCF12	骨髄における幹細胞の骨分化をコントロール。
CLTC	神経細胞の腫瘍化や発達遅滞に関与。
PFDN4	結腸直腸癌に関与。
MKL1	平滑筋細胞分化の重要なレギュレーター。
NUP153	神経伝達など様々なところで役立つ。
NOX4	解糖系やグルタミン酸代謝の調整に重要。

Discussion

- 乳児、小児、成人でMLL再構成する相手が異なる。
- 同様のことが性別や、年齢においても言える。
- 融合相手遺伝子や年齢によって遺伝子切断部位が異なる。
- 定量的PCR法によってMRDをモニタリングできる患者特異性の高いDNAシーケンスを作成できる。
→潜在的に存在する腫瘍細胞を見つけることができる。



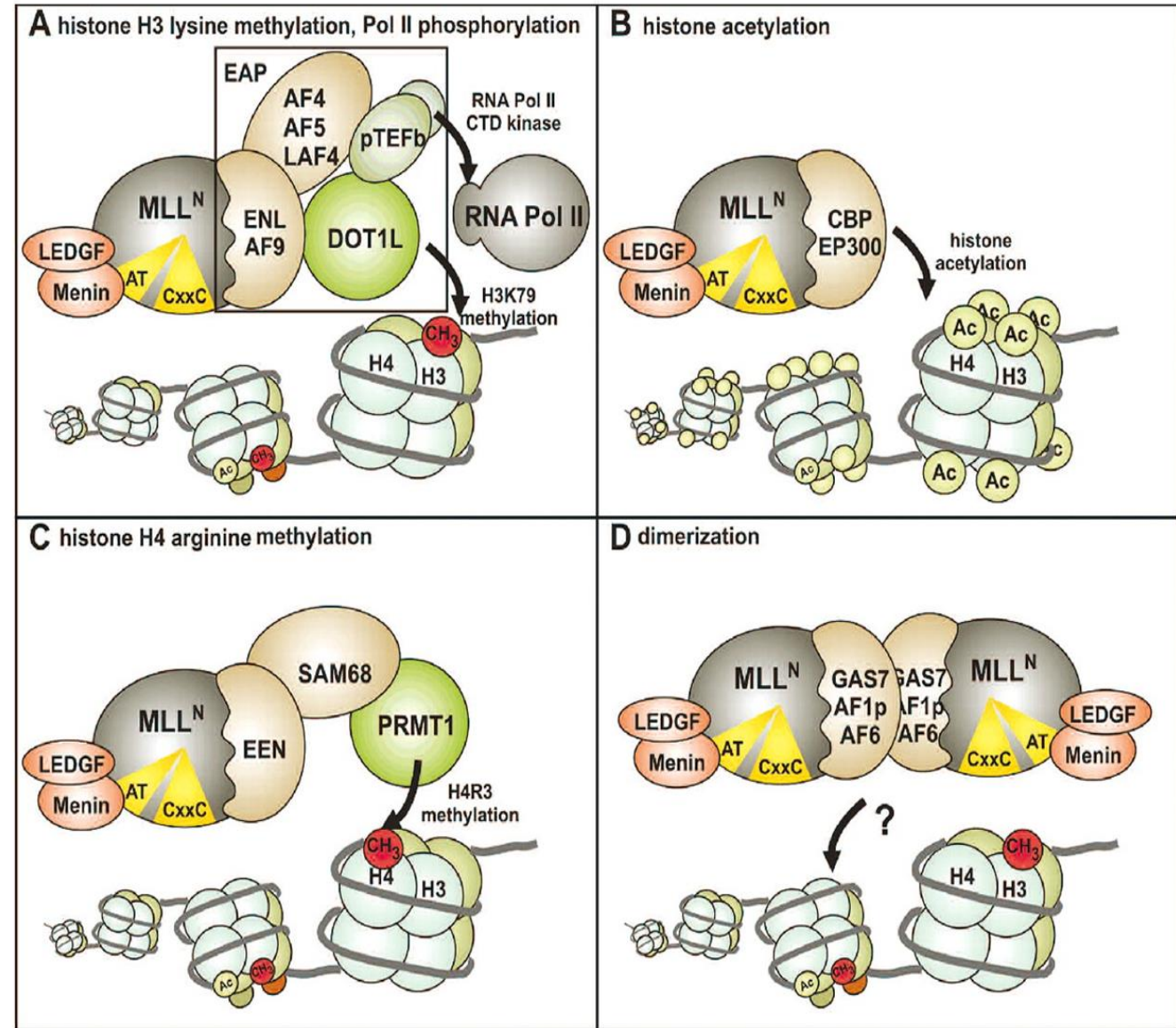
- 融合相手遺伝子は構造的にカテゴライズできる。

(AF4,AF9,ENL,AF10は機能的に関連性がある。)

→メジャーなMLL融合では共通するPathwayを持つ。

→この構造的側面に注目すると、治療の標的となり得る。

(Ex:DOT1L inhibitor など)



結語

- MLL再構成の特徴を捉え、それが陽性であることを診断時にもれなく同定し、造血幹細胞移植を含めた治療を開始することで少しでも予後を延長できるのではないか。
- MLL遺伝子の再構成を伴う白血病の発症機序を明らかにすることによって、分子標的療法などの新しい治療法を開発することにつながるのではないかと考える。