

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03712

研究課題名（和文）時間軸を考慮した原爆被爆者骨髄異形成症候群発症機構の解明

研究課題名（英文）Study for the mechanism of onset for myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors through temporal axis

研究代表者

宮崎 泰司（Miyazaki, Yasushi）

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：40304943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,600,000円

研究成果の概要（和文）：原爆被爆者では原爆放射線被爆によって造血器腫瘍の一つである骨髄異形成症候群（MDS）の発症リスクが上昇する。こうした放射線によって誘発されたMDSと自然発症MDS、抗がん剤によって誘発された治療関連MDSとのゲノム変異の違いを検討し、どのような経緯をへて原爆被爆者にMDSが発症してきたのかを検討した。その結果、自然発症MDS、治療関連MDS、いずれとも異なるゲノム変異の獲得によって発症してることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血器腫瘍の一つである骨髄異形成症候群（MDS）は、加齢を主たる要因とする自然発症例、抗がん剤治療による治療関連の場合、原爆放射線によって誘発される場合によって異なるゲノム変異を持つことが示された。これは、様々なタイプのゲノム変異を背景としてMDSという疾患が成り立っていることを示唆する。こうした病因によるゲノム変異の差異が他の造血器腫瘍、あるいは固形腫瘍においても見られる可能性があり、更に同一疾患であってもゲノム変異が異なっていれば、それぞれに適した個別治療開発の必要性を示している。

研究成果の概要（英文）：Among Atomic Bomb survivors, the risk of myelodysplastic syndromes (MDS) is known to be elevated. We examined whether the genome alterations in radiation-induced MDS be different from those of de novo MDS or therapy-related MDS, and tried to reveal how radiation-induced MDS occurs. We had some data suggesting that the process of MDS development is different among radiation-induced, de novo or therapy-related MDS, and MDS among survivors seemed to obtain characteristic genome alterations.

研究分野：血液内科学

キーワード：骨髄異形成症候群 放射線 ゲノム変異 原爆被爆者

## 1. 研究開始当初の背景

広島および長崎の原爆被爆者では放射線誘発白血病（急性骨髄性白血病 <AML>、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病）が被爆後数年から 15 年程度の間が多発し、特に AML のリスクは被爆後 55 年を過ぎても有意に上昇している（Hsu WL, Miyazaki Y, et al. *Radiat Res* 2013;179:361-82.）。さらに被爆後 40 年以上を経て造血器腫瘍の一つである骨髄異形成症候群（MDS）発症リスクの有意な上昇も明らかとなった（Iwanaga M, Miyazaki Y, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:428-34.）。しかし、これらの造血器腫瘍が放射線被ばく後の数十年間にどのような発生機転をとったのか、自然発症例と異なるゲノム異常集積をもつのか、さらに何故一回の原爆放射線被ばくで造血器腫瘍発症リスクが長期にわたって持続するのか、十分には解明されていない。

骨髄系腫瘍の発症機序として、（1）加齢に伴う造血幹細胞でのゲノム異常蓄積とそれによるクローン性造血が発症基盤と想定される初発 MDS や AML (Genovese G, et al. *NEJM* 2014;371:2477-87.)、（2）抗がん剤治療が *TP53* や *PPM1D* 遺伝子変異を有する造血細胞クローンの選択機会となっている治療関連造血器腫瘍 (Wong TN, et al. *Nature* 2015;518:552-5.)、（3）造血器腫瘍発症に繋がる胚細胞系列の変異を有する場合、などが報告されている。これまで研究代表者らは、被爆者 MDS の臨床像と経過、染色体異常、ゲノム異常を検討してきた。その結果、被爆者 MDS の発症機転が上記の（1）～（3）のいずれにも該当しない可能性が出てきた。これまで一般に放射線による造血器腫瘍発症については、治療関連造血器腫瘍として検討されてきた。固形腫瘍に対する化学療法や放射線治療後に発症した造血器腫瘍が対象となってきたが、ほとんどは化学療法との併用がなされており放射線の影響を検討した研究は甲状腺がんに対する放射性ヨウ素治療後 (Molenaar RJ et al. *J Clin Oncol* 2018;36:1831-9.) など少ない。放射線の変異原性は以前より知られているが、ヒトにおいて放射線がどのような機序で MDS を発症させるのか、何故、原爆被爆者では MDS 発症リスクが被爆後、数十年という長期間持続するのかは明らかではない。

## 2. 研究の目的

本研究では

（1）一回の原爆放射線被ばくで何故、造血器腫瘍の発症リスクが長期間持続するのか（2）被爆者 MDS は初発および治療関連 MDS と異なるゲノム構造変化を持つかの検討を目的とする。

## 3. 研究の方法

（1）マウスモデルを用いた放射線関連 MDS の発症機序の検討

これまでの検討で被爆者 MDS のゲノム異常解析結果より、自然発症 MDS と比較して *TET2* を

含む DNA メチル化経路遺伝子の変異が有意に少なく、*ATM* 変異の増加が見られた。*ATM* は DNA 二重鎖切断修復の開始を司るタンパク質であり、その両アレル胚細胞変異はヒトでの毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia, AT) の原因となる。AT ではリンパ性腫瘍など造血器腫瘍の増加も見られるなど、DNA 修復異常をきたしている。被爆者 MDS で見られる *ATM* 遺伝子変異が MDS 発症に関連するのか、*atm* 欠損マウスを用いた検討を実施する。被爆者 MDS に特徴的な *atm* 変異を誘導可能なマウスと被爆者および自然発症 MDS の両方で観察される遺伝子 B の変異マウスを交配し、薬剤処理することで、造血細胞において *atm*, 遺伝子 *b* の両者に変異を持つマウスを作製し、造血状態の変化を観察する。

#### (2) 血液異常を示さない被爆者におけるクローン性造血の解析

血液検査に異常の無い近距離被爆者の末梢血検体を用いて、被爆者における CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) と呼ばれる臨床的意義が未確定のクローン性造血の状態を明らかにする。クローン性造血を持つ割合、クローン性造血のサイズ (variant allele frequency, VAF) の状態、変異遺伝子の種類、などに注目して検討する。特に、これまでの被爆者 MDS ゲノム解析で頻度が低かった DNA メチル化経路遺伝子変異、逆に増加していた *ATM* 変異に注目して解析する。末梢血検体 DNA を用いて depth300 程度のエクソーム解析を実施し、広く変異遺伝子を有するクローン性造血がないかを調べる。

## 4. 研究成果

原爆放射線がどのようなメカニズムで造血前駆細胞の形質を転換させ、骨髄異形成症候群発症に繋がるのかを検討する目的で、被爆者骨髄異形成症候群のゲノム変異を模したマウスモデルを作成した。これまでの検討で被爆者骨髄異形成症候群では、自然発症例と比較して *ATM* 遺伝子の変異頻度が上昇していることが示されている。そこでマウスを用いて *atm* コンディショナルノックアウトマウスと、自然発症例や被爆者骨髄異形成症候群で共通して変異がみられる遺伝子 *b* の変異マウスを交配し、薬剤を作用させることで、成体において造血細胞での *atm* および遺伝子 *b* との二重変異マウスを作成した。これまでの報告より *atm* 欠損マウスは造血器腫瘍としてリンパ系腫瘍を発症することが知られているが、今回作成したモデルマウスの一部は血球減少 (貧血) の時期を経た後に造血細胞の異常増殖を示し、骨髄異形成症候群に類似した経過をとって造血器腫瘍を発症した。放射線によって生じたゲノム変異が造血器腫瘍に関連する事を示唆する結果と考えられ、更に詳細な検討が必要である。また、高齢者に一定の頻度で見られるクローン性造血は、骨髄異形成症候群の発症に強く関連すると考えられている。そこで、貧血のみられない被爆者を対象として末梢血におけるクローン性造血について検討を行った。その結果、一般の非被爆者に見られるクローン性造血と異なる特徴を持つことを示唆する結果を得ており、詳細について検討を継続している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toriyama E, Hata T, Yokota KI, Chiwata M, Kamijo R, Hashimoto M, Taguchi M, Horai M, Matsuo M, Matsuo E, Takasaki Y, Kawaguchi Y, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Taguchi J, Imaizumi Y, Tsushima H, Jo T, Yoshida S, Moriuchi Y, Miyazaki Y.	4. 巻 111
2. 論文標題 No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4490-4499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14653.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bernard E, Nannya Y, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Ogawa S, Papaemmanuil E, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1549-1556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-1008-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Makishima H, Saiiki R, Nannya Y, Miyazaki Y, Ogara S, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 534-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022018221.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 安東恒史 宮崎泰司	4. 巻 63
2. 論文標題 放射線被ばくと造血障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 981-990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.981.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Nannya Y, Miyazaki Y, Ogawa S, et al.
2. 発表標題 Post-azacitidine clone size predicts long-term clinical outcome of patients with MDS and AML.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makishima H, Miyazaki Y, Ogawa S, et al.
2. 発表標題 Myeloid neoplasms with germline and somatic DDX41 mutations.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Horai M, Toriyama E, Miyazaki Y, et al.
2. 発表標題 Differences in clinical features between MDS among atomic bomb survivors and therapy-related MDS.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bernard E, Greenberg P, Miyazaki Y, Papaemmanuil E, et al.
2. 発表標題 Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes.
3. 学会等名 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makiko Horai, Shinya Sato, Eo Toriyama, Miki Hashimoto, Masatoshi Matsuo, Masako Iwanaga, Tatsuro Jo, Yumi Takasaki, Hideki Tsushima, Shinichiro Yoshida, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Yoshitaka Imaizumi, Tomoko Hata, Yuki Yoshi Moriuchi, Yasushi Miyazaki
2. 発表標題 Comparison of cytogenetic aberration between MDS in A-bomb survivors and therapy-related MDS
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev SC, Miyazaki Y, Ogawa S, et al.
2. 発表標題 Germline Risks and Clinical Impacts of DDX41 Mutations in Myeloid Malignancies
3. 学会等名 第64回アメリカ血液学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	吉浦 孝一郎  (Yoshiura Koh-ichiro)  (00304931)	長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授   (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------