

令和元年6月17日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09843

研究課題名(和文) 治療関連骨髄性腫瘍の疫学的、分子生物学的研究

研究課題名(英文) Epidemiological and molecular biological study of therapy-related myeloid neoplasms

研究代表者

大竹 茂樹(OHTAKE, SHIGEKI)

金沢大学・その他部局等・その他

研究者番号：00160523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性の治療に関して全国より登録された3つのデータベースを解析した。治療関連骨髄性腫瘍は急性骨髄性白血病の5.1～8.1%に認められた。発症年齢は、治療関連骨髄性腫瘍でやや高い傾向が認められ、男女差はなかった。染色体核型は、予後不良を示す者が多い。5年生存率は関連骨髄性腫瘍が有意に悪く、20%以下であるが、症例を選択し有効な治療が行われれば改善する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学療法や放射線療法後に出現する治療関連骨髄性腫瘍は近年増加しており、がん患者の予後が改善することに伴って注目されている。治療関連骨髄性腫瘍の疫学的特徴を10,000例以上の多数の症例が登録されたデータベースを用いて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 3 databases of acute myeloid leukemia (AML) that was registered from all of the country. Frequency of therapy-related myeloid neoplasms(t-MN) was between 5.1 and 8.1%. Patients with t-MN were older than patients with de novo AML, and sex difference was not observed. Adverse cytogenetics were observed most frequently in patients with t-MN. Five years survival rate in patients with t-MN was significantly inferior to patients with de novo AML and was less than 20%. Survival probability in patients with t-MN might improve if they could receive intensive treatment.

研究分野：血液内科学

キーワード：治療関連骨髄性腫瘍 急性骨髄性白血病 骨髄異形成症候群 染色体異常 キメラ遺伝子解析

1. 研究開始当初の背景

(1) われわれは Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) を組織して急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) の臨床研究を行い、約 80% の完全寛解 (CR) 率と 40% 以上の寛解生存率 (RFS) および全生存率 (OS) が得られることを明らかにしてきた。

(2) しかしながら、治療関連骨髄性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms; t-MN) の病態や治療法の研究はまったく進んでいない。

2. 研究の目的

(1) JALSG のデータベースに登録されている t-MN のデータについて疫学的データを解析すると共に、既に保存している検体 (骨髄) の分子生物学的解析を行って、その分子病態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 保有している 3 つのデータベース (DB1、DB2 および DB3) について解析する。DB1 は、全国 117 施設より AML および進行期骨髄異形成症候群 (骨髄での芽球 10% 以上、RAEB-2) の症例を収集した。DB2 は、全国 137 施設より AML、骨髄異形成症候群 (MDS) および慢性骨髄単球性白血病 (CMML) の症例を収集した。DB3 は、全国 135 施設より強力な化学療法を実施する予定の AML (急性前骨髄性白血病 (APL) を除く) を登録するデータベースである。

(2) それぞれのデータベースにおいて、t-MN の発生頻度、年齢、性別、診断時の血液学的検査および染色体核型を解析した。

(3) DB3 に登録された症例について、キメラ遺伝子等の出現頻度について解析した。

(4) それぞれのデータベースについて新規発生 (de novo) 型 AML と t-MN の 5 年生存率を比較検討した。

4. 研究成果

(1) DB1 の総登録症例数は 3,156 例で、de novo 型 2,336 例 (74.0%)、造血異常先行型 609 例 (19.3%) および t-MN 型 211 例 (6.7%) であった。分類不能例を除くと de novo 型では AML が 2041 例 (90.3%)、RAEB-2 が 218 例 (9.7%) で、t-MN 型ではそれぞれ 148 例 (75.9%) および 47 例 (24.1%) で t-MN 型で有意 ($p < 0.01$) に RAEB-2 が多かった。

発症時平均年齢は de novo 型で 59.3 歳、t-MN 型で 64.6 歳と有意に t-MN 型が高かった。男女比に差はなかった。診断時の Hb 濃度 (8.7 vs 8.6 g/dl) と血小板数 (7.6 vs 7.1 万/ μ l) には有意差を認めなかったが、白血球数はそれぞれ 30,400/ μ l と 15,400/ μ l で有意差を認めた ($p < 0.01$)。

T-MN の特徴として、先行する血液異常を多く有し、染色体核型では、5 番染色体異常、7 番染色体異常、11q23 異常および複雑核型（5 個以上の核型異常）が有意に多く、t(15;17)白血病および正常核型が有意に少なかった。t(8;21)白血病および inv(16)白血病に有意差は認められなかった。

使用された抗腫瘍薬はアルキル化剤 37.9%、トポイソメラーゼ 阻害剤 21.6%、その他 40.5% であった。

(2) DB2 の総登録症例数は 6,425 例で、de novo 型 5,426 例（84.5%）、造血異常先行型 478 例（7.4%）および t-MN 型 521 例（8.1%）であった。de novo 型では AML が 2,726 例（50.2%）、MDS が 2,533 例（46.7%）および CMMoL が 167 例（3.1%）で、t-MN 型ではそれぞれ 238 例（45.7%）、279 例（53.6%）および 4 例（0.8%）で t-MN 型で有意（ $p < 0.01$ ）に MDS が多かった。

発症時平均年齢は de novo 型で 66.9 歳、t-MN 型で 67.0 歳と有意差はなかった。男女比にも有意差はなかった。診断時の Hb 濃度（10.1 vs 12.2 g/dl）と有意差を認めなかったが、血小板数（10.4 vs 8.5 万/ μ l、 $p < 0.02$ ）および白血球数（20,600 vs 12,200/ μ l、 $p < 0.01$ ）で有意差を認めた。

染色体核型の特徴としては、t-MN 型では、正常核型（73.9 vs 66.3%）が有意に少なく、予後良好な inv(16)型（3.4 vs 7.7%）が有意に多かったが、t(15;17)型および t(8;21)型に有意差はなかった。一方、予後不良な 7 番染色体異常（21.9 vs 29.1%）および複雑核型（5 個以上の核型異常）（25.8 vs 34.5%）が有意に多く、5 番染色体異常、11q23 異常および 3q 異常は有意差がなかった。

(3) DB3 の総登録症例数は 1,945 例で、de novo 型 1,845 例（94.9%）および t-MN 型 100 例（5.1%）であった。

発症時平均年齢は、t-MN 型で有意に高かった（51.6 vs 46.3 歳、 $p < 0.0001$ ）。男女比には有意差はなかった（男性：64.0% vs 57.4%）。診断時の Hb 濃度（8.4 vs 8.7 g/dl）と血小板数（7.0 vs 7.4 万/ μ l）では有意差を認めなかったが、白血球数（15,000 vs 40,700/ μ l、 $p = 0.001$ ）末梢血芽球比率（25.4 vs 46.2%、 $p < 0.0001$ ）、および骨髄における芽球比率（43.94 vs 60.1%、 $p < 0.0001$ ）では有意差を認めた。

T-MN の特徴として、染色体核型では、5 番染色体異常、7 番染色体異常、3q 異常および複雑核型（5 個以上の核型異常）等の予後不良型が有意に多く（20.0% vs 9.7%）、t(8;21)および inv(16)の予後良好型は少ないが、有意差は認められなかった（11.0% vs 17.9%）。

(4) これらの症例について得られたキメラ遺伝子等の出現頻度は、t-MN 型において *RUNX1-RUNX1T1*（7.4%）、*CBF α -MYH11*（3.2%）、*PML-RARA*（1.1%）、*Major BCR-ABL*（1.1%）、*minor BCR-ABL*（1.1%）、*DEK-NUP214*（3.2%）、*NUP98-HOXA9*（0%）、*MLL-MLLT1(ENL)*（0%）、*MLL-MLLT2(AF4)*（0%）、*MLL-MLLT3(AF9)*（3.2%）、*MLL-MLLT4(AF6)*（2.1%）および *FLT3/ITD*

(14.6%)であった。t-MN型では、*RUNX1-RUNX1T1*がやや少ない傾向(7.4% vs 14.5%、 $p=0.057$)を示し、*DEK-NUP214*が有意に多かった(3.2% vs 0.8%、 $p=0.024$)。他のキメラ遺伝子異常には有意差を認めなかった。

(5) 生存曲線を示す。

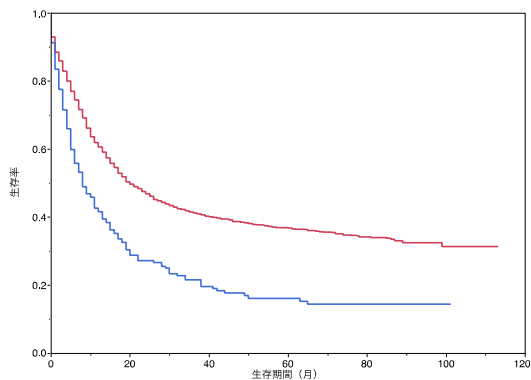


Fig. 1

DB1 の症例の生存曲線 5年生存率

— : de novo 型 AML 36.7%
— : t-MN 型 16.1%

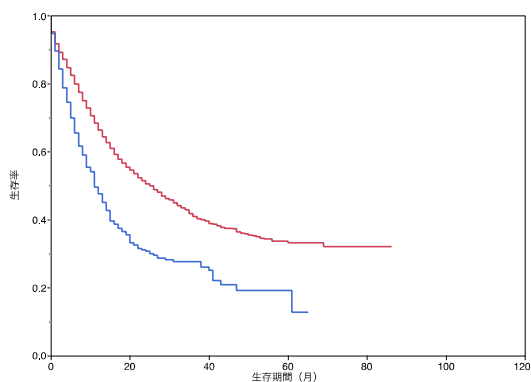


Fig. 2

DB2 の症例の生存曲線 5年生存率

— : de novo 型 AML 33.2%
— : t-MN 型 19.3%

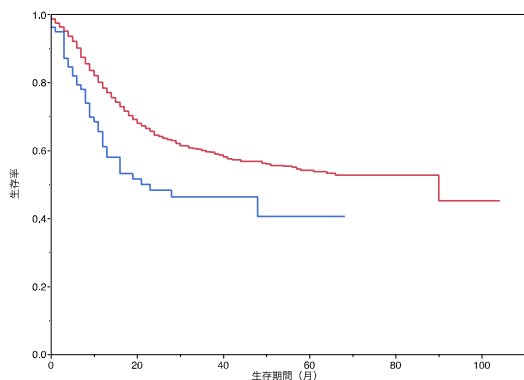


Fig. 3

DB3 の症例の生存曲線 5年生存率

— : de novo 型 AML 54.2%
— : t-MN 型 40.6%

De novo 型および t-MN 型の 5 年生存率はそれぞれのデータベースにおいて t-MN 型が有意に劣っていた。しかしながら、強力な化学療法を施行可能な症例では、予後が改善できる可能性が示唆された。

<引用文献>

Lene Sofie Granfeldt Østgård, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol 2015, 33:3641-3649

5. 主な発表論文

〔雑誌論文〕（計3件）

Kawashima N, Akashi A, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Ito Y, Imai K, Suehiro Y, Kitamura K, Sakaida E, Takeshita A, Suzushima H, Naoe T, Matsumura I, Miyazaki Y, Ogawa S, Kiyoi H; Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Clinical significance of ASXL2 and ZBTB7A mutations and C-terminally truncated RUNX1-RUNX1T1 expression in AML patients with t(8;21) enrolled in the JALSG AML201 study. Annals of Hematology 2018, 98: 83~91, 査読有, DOI:10.1007/s00277-018-3492-5

Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Dobashi N, Taniguchi Y, Suzuki R, Nakagawa M, Tamaki S, Hagihara M, Fujimaki K, Furumaki H, Obata Y, Fujita H, Yanada M, Maeda Y, Usui N, Kobayashi Y, Kiyoi H, Ohtake S, Matsumura I, Naoe T, Miyazaki Y; and the Japanese Adult Leukemia Study Group. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. Leukemia 2018, 33: 358~370, 査読有, DOI: 10.1038/s41375-018-0233-7

Kato H, Fujita H, Akiyama N, Kimura SI, Hiramoto N, Hosono N, Takahashi T, Shigeno K, Minamiguchi H, Miyatake J, Handa H, Kanda Y, Yoshida M, Miyawaki S, Ohtake S, Naoe T, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y; Japan Adult Leukemia Study Group. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001?2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. Supportive Care in Cancer 2018, 26, 4187~4198, 査読有, DOI: 10.1007/s00520-018-4292-0

〔学会発表〕（計2件）

Kawashima N, et al. Clinical significance of ASXL2 and ZBTB7A mutations and AML1-ET09a expression in AML with t(8;21): the JALSG AML201 study. International Society of Hematology. Annual Meeting, 2018年

Kawashima N, et al. Prospective Evaluation of Prognostic Relevance of KIT Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: Results from the JALSG CBF-AML209-KIT Study. 60th American Society of Hematology Annual Meeting, 2018 年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：片桐 孝和

ローマ字氏名：(KATAGIRI, takamasa)

所属研究機関名：金沢大学

部局名：保健学系

職名：助教

研究者番号(8桁)：60621159

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：宮崎 泰司

ローマ字氏名：(MIYAZAKI, yasushi)

研究協力者氏名：清井 仁

ローマ字氏名：(KIYOI, hitoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。