

骨髄異形成症候群の病初期におけるクローン進化の同定

日本医科大学 永田安伸

派遣期間 2016 年 4 月 1 日 ~ 2017 年 3 月 31 日

研究機関 Department of Translational Hematology and Oncology Research
at the Taussig Cancer institute, Cleveland Clinic, Cleveland,
OH 44195, United States

研究指導者 Prof. Jaroslaw Maciejewski

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes:以下 MDS) は造血クローンが出現・増大し高率に白血病に移行する難治性の造血器腫瘍である。次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により高頻度な遺伝子異常を同定し、遺伝子改変動物モデルにて機能的な特徴を明らかにしたが、どのようなメカニズムでクローン構造が変化し白血病に進展してくのかは未だ明らかとなっていない。本研究では、MDS で認められた多数のゲノム異常がどのように病態形成に関わるのかについて、i) 詳細な遺伝学的異常と ii) 病型、治療反応性や予後など臨床学的特徴との関連、について明らかにすることを目的とした。

クローン進化の多様性は MDS の特徴であり、複数の遺伝子変異が蓄積することでクローンが拡大し病勢が進行するモデルが提唱されている。多くの腫瘍細胞が有する変異 (ドミナント変異) と一部の腫瘍細胞が有する変異 (セカンダリ変異) が混在しているため、初期のクローン拡大に関わる遺伝子と後期のクローン拡大 (e.g., サブクローン) に関わる遺伝子が異なる可能性を示唆している。パイクローンと呼ばれる単一細胞シーケンス技術を用いて検証がされているクローン推定法を用いて 1,809 症例の MDS に対してクローン推定を行い遺伝子変異の序列に関しての解析をおこなった¹。3,971 個の変異が同定され、これらがクローン構造の推定に用いられた。859 症例が複数クローンを有しておりクローンを 2 個有する症例が 512 例、3 個が 226 例、4 個以上は 121 例であった。

また、機械学習法を用いた新たな統合解析を行った。細胞形態学を含む臨床的特徴と現在の分子遺伝学的アプローチによって判明する遺伝学的異常と高精細に関連付けることに成功した²。MDS は遺伝学的に多様なクローン進化という特徴を有しており、形態学など臨床所見と相関を見ることは通常の統計解析手法には限界が生じていた。そのため、近年の人工知能、機械学習法を用いることにより網羅的な相関解析が可能となった。詳細は講演にて議論する。

【参考文献】

- 1) Nagata Y, Makishima H, Kerr CM, et al. Invariant patterns of clonal succession determine specific clinical features of myelodysplastic syndromes. *Nat Commun.* 2019;10(1):5386.
- 2) Nagata Y, Zhao R, Awada H, et al. Machine learning demonstrates that somatic mutations imprint invariant morphologic features in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2020.