

主論文の要旨

***MEF2D-BCL9* Fusion Gene Is Associated With  
High-Risk Acute B-Cell Precursor  
Lymphoblastic Leukemia in Adolescents**

若年高リスク B 前駆細胞性急性リンパ性白血病  
に関連した *MEF2D-BCL9* 融合遺伝子

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

鈴木 喬悟

## 【緒言】

急性リンパ性白血病 (Acute lymphoblastic leukemia; ALL) は、小児期において最も頻度の高い血液がんで、本邦では年間約 500 人の患者が新たに発生する。ALL はさまざまな遺伝子異常を伴って発症することが知られており、染色体の再構成の結果として生じる融合遺伝子もその 1 つである。これまでの研究においても、*BCR-ABL1* のように治療標的となる融合遺伝子が同定され、分子標的薬の導入により予後が大幅に改善された。

ALL の治療成績は、再発リスクに応じた層別化治療、多剤併用化学療法と造血幹細胞移植の組み合わせ、新薬の導入などにより向上し、80–90% の患者で長期生存が得られるようになった。一方で、今日においても再発をきたした患者では依然として予後が不良である。

本研究は、近年飛躍的に進歩した網羅的遺伝子解析の手法を用いて、小児 ALL のリスク層別化、分子標的治療に関わる新しい遺伝子異常を同定することを目的とした。

## 【対象及び方法】

名古屋大学医学部附属病院小児科、名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科で診療した、再発もしくは治療抵抗性の ALL 患児 59 例の白血病細胞を用いて、RNA シーケンス解析により、網羅的な融合遺伝子の検出と遺伝子発現の解析を行った。得られたデータをもとに、白血病細胞と生殖細胞系列コントロールを用いた全エクソン解析、強制発現モデルによる融合遺伝子の機能解析、および白血病初代培養細胞を用いた *in vitro* の薬剤感受性試験を行った。

## 【結果】

RNA シーケンス解析により、22 例において合計 26 の融合遺伝子が検出された。このうち 19 は、*ETV6-RUNX1*、*TCF3-PBX1*、*BCR-ABL1* など ALL において既報の融合遺伝子であった。さらに、4 例において新規の融合遺伝子 *MEF2D-BCL9* が同定され、ALL における recurrent な異常と考えられた。

*MEF2D* と *BCL9* はいずれも 1 番染色体上に位置し、両遺伝子間の距離は約 9Mb で、この狭い領域に生じた異常のため通常の G 分染法では検出されなかった。結果として生じるキメラタンパクには、*MEF2D* の主要ドメインである MADS、*MEF2* が保持される一方、*BCL9* の機能ドメインは含まれなかった (図 1)。*MEF2D-BCL9* は初発時、もしくはいずれの再発時においても検出され、寛解期には消失することが確認された。

*MEF2D-BCL9* 陽性の 4 例は、思春期発症の B 前駆細胞性 ALL で、その白血病細胞は空胞を多く有する特異な形態を示した (図 2)。また、全例が治療中再発をきたし、その後の強化化学療法や造血幹細胞移植にもかかわらず死亡しており、極めて予後が不良であった。PCR 法を用いて、非再発の急性白血病 115 例で *MEF2D-BCL9* をスクリーニングしたが、このコホートで新たに同定された症例はなかった。

*MEF2D-BCL9* 陽性例の初発および再発時検体を用いた全エクソン解析では、遺伝性

の血液疾患やがん素因に関連した生殖細胞系列の variant は認めず、合計 41 の体細胞変異が検出され、うち 31 は再発時に特異的であった。いずれの症例も、*TP53*、*KMT2D*、*ASXL1*、*IKZF1* などのドライバー変異が再発時にのみ検出され、治療経過における clonal evolution が示唆された (図 3)。

遺伝子発現解析では、*MEF2D-BCL9* 陽性例は固有のサブグループにクラスタリングされ、また、*HDAC9*、*PTPRZ1*、*DPYSL4* の著明な高発現が特徴的であった。*MEF2D-BCL9* を既存の ALL 細胞株 NALM-6 に強制発現させた機能解析では、*HDAC9* の発現が上昇するとともに、細胞増殖が有意に促進され、ALL 治療のキードラッグである副腎皮質ステロイドへの抵抗性が生じた (図 4)。一方で、患者由来の初代培養細胞を用いた *in vitro* の薬剤感受性試験では、分子標的薬であるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤やプロテアソーム阻害剤の抗腫瘍効果が確認された (図 5)。

### 【考察】

この研究において、予後不良な小児 ALL の 4 例で新規融合遺伝子、*MEF2D-BCL9* が同定された。これまでのところ、ALL における *MEF2D* と *BCL9* の報告は限られている。*MEF2D* ははじめ、筋細胞分化に関わる転写因子として同定されたが、その後、血液細胞の分化調節にも関与することが明らかにされた。*MEF2* タンパクは、*MADS* と *MEF2*、2 つのドメインを介して特定の DNA 結合配列に結合し、下流の標的遺伝子の転写を促進する。*BCL9* は、Wnt シグナル伝達経路に関連した転写因子である。N 末端の HD2 が  $\beta$ -catenin との相互作用を担うが、*MEF2D-BCL9* から生じるキメラタンパクでその機能ドメインは失われていた。

我々の症例において、ALL 初発時に他のドライバー変異や recurrent な異常が検出されなかったことは、*MEF2D-BCL9* そのものが白血病発生に関わる primary な遺伝学的イベントであることを示唆する。以前に報告された、ALL 細胞株 TS-2 における *MEF2D-DAZAPI* と同様に、*MEF2D* の C 末端の切断による転写活性亢進が白血病原性のメカニズムと考えられた。

*MEF2D-BCL9* は分子マーカーとして、ALL のリスク層別化に応用可能である。このサブグループは、現行の治療では予後不良であるが、*in vitro* の薬剤感受性試験によりいくつかの分子標的薬の効果が確認され、新たな治療選択肢としての可能性が示された。今後、臨床試験においてこれらの知見を検証する必要がある。

### 【結語】

我々は、小児 ALL の一群を特徴づける、新規融合遺伝子 *MEF2D-BCL9* を同定した。*MEF2D-BCL9* は、高リスク ALL を同定する分子マーカーとして有用で、また、分子標的治療のターゲットとなる可能性が示された。