

学位論文抄録

急性骨髄性白血病における *IDH1* および *IDH2* 遺伝子変異の検討
(Analysis of the *IDH1* and *IDH2* gene mutations in patients with
acute myeloid leukemia)

山口 俊一朗

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

指導教員

満屋 裕明 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

学位論文抄録

[目的] 近年、isocitrate dehydrogenase をコードする遺伝子である、*IDH1* および *IDH2* の反復性変異が脳腫瘍のみならず、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 症例においても見いだされた。*IDH1*、*IDH2* の変異が AML の予後に与える影響については、これまでの報告は一致しておらず、議論の余地があるところである。本研究では、成人 AML において、*IDH1*、*IDH2* 遺伝子変異の予後に与える影響を解析した。

[方法] 成人 AML 患者 233 例を対象とした。年齢は 15 歳から 86 歳まで、中央値は 56 歳であった。69 歳以下では日本成人白血病治療共同研究グループのプロトコールに従って治療を行い、70 歳以上では、低用量のシタラビンおよびアクリルピシンに顆粒球コロニー刺激因子を組み合わせた治療を行った。診断時の骨髄または末梢血液の単核球から抽出した DNA を用いて、*IDH1* および *IDH2* 遺伝子を PCR で増幅し、直接シーケンシングにより遺伝子変異を同定した。AML で異常の頻度が比較的高い nucleophosmin (*NPM1*)、Fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*)、CCAAT/enhancer-binding protein alpha (*CEBPA*) 遺伝子変異も解析した。本研究は、施設内倫理委員会から承認され、インフォームドコンセントは、改訂されたヘルシンキ宣言の理念にしたがって各患者から得られた。

[結果] *IDH1* 変異は、すべて R132 のミスセンス変異で 20 例 (8.6%) にみられた。*IDH2* 変異は 19 例 (8.2%) みられ、うち 17 例が R140、2 例が R172 のミスセンス変異であった。*IDH1* と *IDH2* 変異の両者を認めた症例はなかったため以下両者を合わせて臨床所見を解析した。*IDH* 変異は、細胞遺伝学的分類で中間リスク群に最も多くみられた。また、*NPM1* 変異との合併が多い一方で、*CEBPA* 変異とは共存していなかった。AML 全体において、*IDH* 変異例の 5 年全生存率は、*IDH* 野生型例よりも有意に低かった (15.6% 対 32.0%、 $P = 0.005$)。*NPM1* 変異陽性の 51 例においては、*IDH* 変異例と野生型例の 5 年全生存率に有意差は認めなかった (40.0% 対 19.8%、 $P = 0.433$)。逆に *NPM1* 野生型の 175 例においては、*IDH* 変異例の 5 年全生存率は *IDH* 野生型例よりも有意に低かった (0.0% 対 34.7%、 $P < 0.001$)。*IDH* 変異例のうち、59 歳以下の同種造血幹細胞移植施行例は非施行例と比較して有意に 5 年全生存率が良好であった (50.0% 対 10.6%、 $P = 0.020$)。一方、移植施行例のうち *IDH* 変異例と野生型例の 5 年全生存率に有意差はなかった (50.0% 対 40.0%、 $P = 0.606$)。

[考察] *NPM1* 野生型 AML 例において、*IDH* 変異例が *IDH* 野生型例よりも予後不良であった。その機序は不明であるが、一般に *NPM1* 変異例は完全寛解率や生存率が高く、*IDH* 変異の予後への悪影響が *NPM1* 変異例では打ち消されるのかもしれない。AML における *IDH* 遺伝子変異の解析では、*NPM1* 変異の有無に基づいたサブグループ解析が重要と考えられる。

[結論] *IDH* 変異は、*NPM1* 変異陰性の成人 AML の予後に悪影響をもたらす。*IDH* 変異陽性の若年者 AML は、同種幹細胞移植により予後の改善が期待される。AML におけるこれらの遺伝子変異の解析は臨床的に有用と考えられる。