

最新のトピックス

TOPICS

クローン性造血と骨髄不全症

信州大学医学部血液・腫瘍内科学教室

北原 茉莉 牧島 秀樹

I はじめに

近年、次世代シーケンサーによる詳細なゲノム解析により健常者の血液細胞からゲノム異常、特に造血器腫瘍で高頻度に認める遺伝子変異を持ったクローンが検出されることが判明し、これをクローン性造血 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) という。CHIP は、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) など造血器腫瘍の前がん状態のみならず、再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) や発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) といった良性血液疾患の発症や心血管疾患、重症新型コロナウイルス感染症などの発症リスクに関与することが報告されている。本稿では、特に MDS や AA, PNH などの骨髄不全症におけるクローン性造血に関して概説する。

II 健常者におけるクローン性造血

ヒトの造血細胞は、他のすべての体細胞と同様に加齢に伴って遺伝子変異が蓄積される。健常者での CHIP は、女性における X 染色体不活化から同定した血液ク

ローンの偏りが加齢とともに増加するという現象を発端に研究が発展した。その後、加齢に伴ったクローン性造血では、MDS/AML のドライバー遺伝子である *TET2* の体細胞性変異が検出された。2014年には健常者を対象とした体細胞性変異に関する大規模な全エクソームシーケンス解析の結果、*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *SF3B1*, *TP53* など MDS/AML の発症に関わる遺伝子変異が同定された¹⁾。これにより健常人集団で加齢に伴ってクローン性造血が生じること、また、そこでは MDS や AML のドライバー遺伝子変異を認めることが明らかとなった。その頻度は50歳未満では1%にも達しないが70歳を超えると約10%となり、その後も年齢依存的に増加する (図1)。さらにクローン性造血は造血器腫瘍に進展するリスクが高いことが明らかとなった。健常者集団でのクローン性造血に関する報告に引き続き、原因不明の血球減少 (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS) を有する集団でのゲノム解析からも一部の集団で遺伝子変異が認められ、変異を持つ集団では持たない集団よりも有意に骨髄系腫瘍の発症率が高い傾向にあった。ICUS 患者を対象に MDS で高頻度に認められる遺伝子変異を解析し骨髄系腫瘍の発症

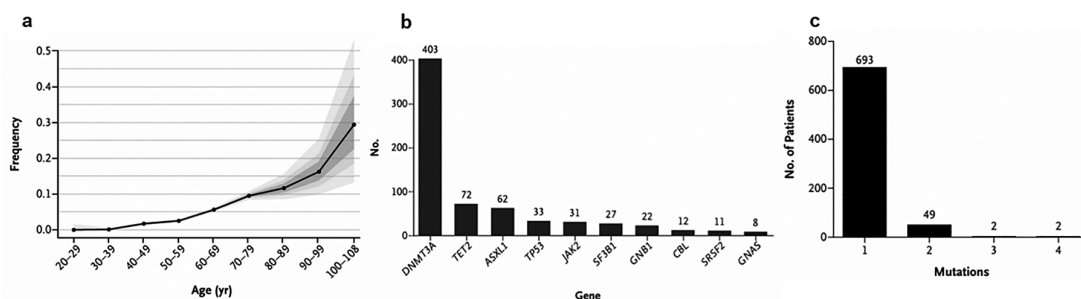


図1 健常者におけるクローン性造血 (文献1より引用)

- a: クローン性造血は加齢に伴い増加し、70歳を超えると10%以上になる。
 b: 遺伝子変異は *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* などのエピジェネティクス関連遺伝子変異の頻度が高く、次いで *TP53*, *JAK2*, *SF3B1* が多い。
 c: 一人当たりの遺伝子変異数はほとんどが1つで稀に2つ以上になる。

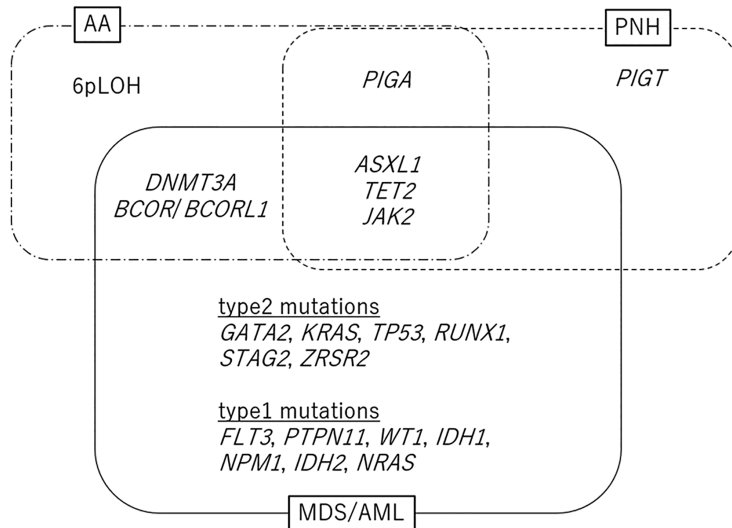


図2 AA, PNH, MDSにおける
遺伝子変異の関係
それぞれのゲノム異常は特異的なプロ
ファイルを持ちつつ、一部でオーバー
ラップする。

予測を推定した前向きコホート研究の結果、スプライス因子 (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) の変異は単独で骨髄系腫瘍の陽性的中率が高いのに対し、*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*は単独では陽性的中率が低いものの、*RUNX1*, *TP53*, *NRAS*, *IDH2*などもう一つ別の変異を合併した場合、ほぼすべての症例で骨髄系腫瘍と診断された²⁾。以上の結果からクローン性造血ではどの遺伝子に変異を有するかの情報が造血器腫瘍の発症リスク評価において極めて重要となる。

Ⅲ 骨髄不全症におけるクローン性造血

骨髄不全症とは骨髄機能低下により血球減少を呈する状態で、主にAA, PNH, MDSの3疾患を指す。以前よりこの3疾患はそれぞれに病型移行を起こすことが知られており、具体的にAA/PNHの一部はMDSに移行すること、AAの中にはPNHへ移行する症例(AA-PNH症候群)があることが報告されている。近年のシーケンス技術の進歩により、これら3疾患の遺伝的背景は一部でオーバーラップしつつも変異遺伝子のプロファイルは明らかに異なることが示された(図2)。AA患者を対象とした次世代シーケンサーによる体細胞性変異の解析の結果、約1/3の患者に変異が認められた³⁾。変異の頻度は*BCOR/BCORL1* (9.3%), *DNMT3A* (8.4%), *PIGA* (7.5%), *ASXL1* (6.2%)で、*BCOR/BCORL1*, *PIGA*の変異は全年齢で等しい頻度で検出されたのに対して、CHIPやMDS/AMLで高頻度に認める*DNMT3A*と*ASXL1*の変異は加齢に伴って増加する傾向にあった。またMDS/AMLで検出頻度の少ない*BCOR/BCORL1*, *PIGA*変

異を有する症例は免疫抑制療法に反応しやすく良好な予後に相関する一方、*DNMT3A*や*ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2/3*変異を有する症例ではMDSに移行しやすく予後不良な傾向がみられた。MDS/AMLで高頻度に検出される*TET2*, *SF3B1*, *SRSF1*, *U2AF1*, *TP53*, *IDH1/IDH2*などはAAでは稀であった。またAA患者の約13%で検出される6pLOH (loss of heterozygosity) では特定のHLAアレルを喪失した血球が細胞障害性T細胞からの攻撃からエスケープすることで選択を受けクローン性造血として観察されることが報告されている。同様の現象はHLA class Iアレルに機能喪失型変異が生じることによっても起こることが示されている。しかしながらこのクローン性造血はMDSクローンでは認められない。

PNHはグリコシルホスファチジルイノシトール (glycosyl phosphatidylinositol : GPI) の合成酵素の一つである*PIGA*遺伝子の機能喪失型変異によって生じる疾患である。造血幹細胞で生じた*PIGA*変異クローンが拡大することによって発症するクローン性疾患であるが、*PIGA*変異のみではクローン拡大は認められず、変異クローンが自己免疫学的な攻撃を回避し、さらに追加変異を獲得することでPNHクローンが増大すると考えられている。PNH患者を対象としたエクソーム解析の結果、一部の症例で*PIGA*以外に*ASXL1*, *TET2*など健常者のクローン性造血でも検出される遺伝子変異を認めたことからPNHクローンの増大にクローン性造血が関与している可能性が示唆されているが、その詳細はまだ明らかになっていない⁴⁾。

MDSは複数の遺伝子変異が段階的に蓄積し、造血

幹細胞がクローン性に増殖する造血器腫瘍の一つで、10～20 %の症例が二次性 AML へ移行する。その過程で遺伝子変異数は有意に増加することが報告されている。低リスク MDS から高リスク MDS に進展する際には *GATA2*, *KRAS*, *TP53*, *RUNX1*, *STAG2*, *ASXL1*, *ZRSR2*, *TET2* の 8 つの遺伝子における変異（タイプ 2 変異）が高頻度に認められ、高リスク MDS から二次性 AML に進展する際には *FLT3*, *PTPN11*, *WT1*, *IDH1*, *NPM1*, *IDH2*, *NRAS* の 7 つの変異（タイプ 1 変異）が有意に高頻度に認められることが報告された⁵⁾。これ以外にも環状鉄芽球を伴う MDS の原因とされる *SF3B1* は上記のタイプ 1 およびタイプ 2 の変異と相互排他的であり、また二次性 AML への進行が非常に稀という特徴を有していた。これら複数のドライバー変異の組み合わせにより

MDS は多様性を持つと考えられる。2024 年、本邦で初めての造血器腫瘍遺伝子パネル検査であるヘムサイトが製造販売承認を取得した。今後、ヘムサイトの臨床応用により、これまで診断困難だった血球減少症例に対して遺伝子レベルでの検討が可能となる。

IV おわりに

健常者および骨髄不全症でのクローン性造血について概説した。AA, PNH, MDS においては、それぞれに特異的なゲノムプロファイルを持ちつつも部分的にオーバーラップしたゲノム異常を有し、将来の病型移行、特に腫瘍化に関与している可能性がある。ヘムサイトは、これまで鑑別困難であった骨髄不全症において遺伝子プロファイルの差異に基づいた診断の補助となることが期待される。

文 献

- 1) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al: Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371:2488-2498, 2014
- 2) Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al: Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 129:3371-3378, 2017
- 3) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al: Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 373:35-47, 2015
- 4) Shen W, Clemente MJ, Hosono N, et al: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 124:4529-4538, 2014
- 5) Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, et al: Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 49:204-212, 2017