

急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia:AML)の発症や予後に染色体異常をはじめ、様々な遺伝子変異が関与していることが知られている。主とした予後分類である染色体検査では予後中間群がおよそ 60%もあり、標準治療に対する予後の検討は困難であった。その後 *FLT3*-ITD、*NPM1* 変異、*CEBPA* 変異といった遺伝子変異が見つかり、遺伝子変異がAMLの予後や治療方針決定に期待が持たれたが、染色体予後中間群の30%程で有った。次いで *DNMT3A* 変異、*TET2* 変異、*IDH1* 変異、*IDH2* 変異といった変異に引き続き数多くの遺伝子異常変異が見つかったが、遺伝子変異の種類が多さや変異の頻度が低いものが多いことで予後の推察は困難になってしまった。そこでDNAメチル化制御遺伝子(*DNMT3A*、*TET2*、*IDH1*、*IDH2*)に変異を伴ったものをDMRGM(DNA-methylation regulatory gene mutations)とまとめ、遺伝子変異グループで予後の推察を行うことで予後を検討できないかと考え本研究を行った。

308例の急性前骨髄球性白血病を除く *de novo* AML を後方視的に解析した。変異の Hot Spot の知られる *IDH1*、*IDH2*、他7遺伝子はダイレクトシーケンス法を用い、その他の遺伝子(*DNMT3A*、*TET2*、他18遺伝子)は次世代シーケンサーを用いて変異の同定を行った。

308例のAMLにおける平均年齢は54.1歳(16-86歳)であり、染色体予後良好群は60例(19.5%)で予後不良群が51例(16.6%)、予後中間群は184例(59.8%)であった。DMRGMは、*DNMT3A* 変異が71例(23.1%)、*TET2* 変異が57例(18.5%)、*IDH2* 変異が28例(9.1%)、*IDH1* 変異が17例(5.5%)であった。*DNMT3A* 変異と *TET2* 変異と *IDH2* 変異は染色体予後中間群に多かった($P<0.0001$ 、 $P=0.0087$ 、 $P=0.0199$)。

308例中135例(43.8%)にDMRGMを認め、重複したものがあつたが1つのものはDMRGM1とし99例、2つのものをDMRGM2で34例、3つのものをDMRGM3とし2例認めた。DMRGMを有さないDMRGM0と、一つでもDMRGMを有するDMRGM1-3とでoverall survival(OS)を比較するとDMRGMを有すると予後不良であった($P=0.0018$)。70歳以下、染色体予後中間かつ *FLT3*-ITD 陰性という条件で解析してもDMRGMを有するとOSにおいて予後不良であった($P=0.0409$)、また、OSにおいてDMRGM2/3はDMRGM1より予後不良($P=0.0244$)、またDMRGM0より予後不良($P<0.0001$)でDMRGM1はDMRGM0より予後不良の傾向があつた($P=0.0651$)。Relapse free survival(RFS)においてもDMRGM2/3はDMRGM1より予後不良の傾向($P=0.0824$)、またDMRGM0より予後不良であった($P=0.0244$)。DMRGM1はDMRGM0とでは有意差は生じなかつた($P=0.5934$)。同様の解析を70歳以下、染色体予後中間かつ *FLT3*-ITD 陰性という条件で行うと、OSにおいてはDMRGM2/3はDMRGM0より予後不良($P=0.0189$)で、RFSにおいてはDMRGM2/3はDMRGM1より予後不良の傾向を認めた($P=0.0600$)。

DMRGMおよび本研究で同定した各種遺伝子異常と従来の予後因子となっている染色体予後分類や年齢、造血幹細胞移植の有無を因子としてCox比例ハザードモデルで多変量解析(Step-wise法)を行ったところOSにおいてはDMRGMが予後不良因子として抽出($P=0.0424$, $HR=1.5782$)されたがRFSでは抽出されなかつた。

DMRGM を有する症例で第一寛解期での造血幹細胞移植を施行した症例としなかった症例とでは移植により著しい予後改善を認めた(OS で $P=0.0254$ 、RFS で $P=0.0049$)。

DMRGM は本邦において *de novo* AML の 43.8%に認め、染色体予後中間群に多く、OS および RFS においても予後不良に働き、DMRGM の重複により予後が悪化し、第一寛解期での造血幹細胞移植が予後改善に期待されることが示された。今後の展望としては、本論文は日本人を対象とした研究であり異なる地域・人種での研究を将来検討しており、また脱メチル化剤を使用した症例は除いており DMRGM を有する AML に対しての有効性を別の機会に検証したいと考えている。