

論文内容の要旨

Full-length mutation search of the *TP53* gene in acute myeloid leukemia has increased significance  
as a prognostic factor

(訳) 急性骨髄性白血病における *TP53* 遺伝子変異の全エクソン解析の必要性和  
予後因子としての有用性

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野  
大学院生 寺田和樹

Annals of Hematology Vol 97 No.1 (2018) 掲載

急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia:AML)の治療は予後の適切な層別化を行うことが重要である。診断時の染色体異常は重要な予後因子であるが、半数以上の症例が予後中間群に分類され、層別化は十分でない。近年、予後中間群に対していくつかの遺伝子異常(internal tandem duplication of the fms-like tyrosine kinase 3 gene (*FLT3*-ITD), nucleophosmin member1 (*NPM1*), CCAAT/ enhancer-binding protein  $\alpha$  (*CEBPA*)) も加味した予後の層別化が行われているが、これら遺伝子群の異常は予後中間群において約 30%の頻度しか認められず、更なる予後因子を見出す必要がある。*TP53* 遺伝子異常(変異もしくは欠失)は AML 全体の約 10%に認められ予後不良因子と報告されているが、*TP53* 遺伝子変異の報告は DNA 結合領域の変異のみを検索したものがほとんどである。更に、*TP53* 遺伝子変異と欠失の両者を検討した報告はなく、*TP53* 遺伝子異常の予後への影響は未だ明らかとなっていない。我々は 412 例の初発 AML に対し次世代シーケンサーによる *TP53* 遺伝子全エクソンの変異検索及び MLPA 法によるコピーナンバー解析を行い *TP53* 遺伝子異常の予後への影響について検討した。*TP53* 遺伝子変異は 412 例中 30 例 33 変異 (7.3%) に認められ、DNA 結合領域の変異は 24 例 (73%)、DNA 結合領域以外の変異は 9 例 (27%) であった。*TP53* 遺伝子の欠失は 358 例中 11 例(3.1%)に認め、17 番染色体の欠損を除いた全例が片アレル欠失であり、全例で対側アレルに *TP53* 遺伝子変異を認めた。*TP53* 遺伝子異常を伴う症例は伴わない症例と比較し、有意に年齢が高い(65.2 vs. 54.3,  $p = 0.0004$ )、初診時白血球数が少ない(28058 vs. 61580,  $p = 0.0341$ )、染色体予後不良群が多い (51.6 vs. 9.4%,  $p < 0.0001$ )といった臨床的特徴がみられた。*TP53* 遺伝子異常を伴う症例は伴わない症例と比較し、染色体異常数は多いが( $3.96 \pm 0.69$  vs.  $0.70 \pm 0.06$ ,  $p < 0.0001$ )、併存遺伝子変異数が少なく( $1.68 \pm 0.36$  vs.  $3.22 \pm 0.10$ ,  $p < 0.0001$ )、*FLT3*-ITD,*NPM1* 遺伝子変異と排他的であった(0 vs. 26.9%,  $p < 0.0001$ , 7.9 vs 33.2%,  $p = 0.0076$ )。 *TP53* 遺伝子異常を伴う症例は全症例において有意に寛解到達率(45.2% vs 76.8%,  $p = 0.0008$ )、5 年 overall survival(OS) (12.2% vs 33.4%,  $p < 0.0001$ )、relapse free survival(RFS) (0.0% vs 24.5%,  $p < 0.0001$ )が低かった。従来の予後因子を除外した 70 歳以下かつ *FLT3*-ITD 陰性、かつ染色体予後中間群における層別解析では、*TP53* 遺伝子異常は 5.3% に認め、OS が低い傾向がみられ (37.5% vs 41.2%,  $p = 0.066$ )、有意に RFS (0.0% vs 32.8%,  $p = 0.0080$ )が低かった。DNA 結合領域以外の *TP53* 遺伝子変異を伴う症例は、全症例及び 70 歳以下かつ *FLT3*-ITD 陰性、かつ染色体予後中間群のいずれも有意に 5 年 OS (12.5% vs 33.7%,  $p < 0.0001$ , 0.0% vs 41.2%,  $p < 0.0001$ )、RFS(12.5% vs 24.5%,  $p = 0.0002$ , 0.0% vs 32.9%,  $p < 0.0001$ )が低かった。多変量解析の結果、DNA 結合領域の *TP53* 遺伝子変異、DNA 結合領域以外の *TP53* 遺伝子変異は OS( $p = 0.0062$ ,  $p = 0.0001$ ),RFS( $p = 0.0067$ ,  $p = 0.0018$ )の予後不良因子であった。我々は *TP53* 遺伝子変異の約 25%が DNA 結合領域以外に認められたこと、DNA 結合領域以外の *TP53* 遺伝子変異は DNA 結合領域の変異と同様に予後不良であること、*TP53* 遺伝子欠損のみを認める症例は稀であることを明らかにした。以上の結果から、AML において *TP53* 遺伝子異常は極めて重要な予後因子であり、*TP53* 遺伝子異常を検索する際は、*TP53* 遺伝子全長の変異解析を行うことが重要であると報告した。