

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 α (*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に比較し、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に比較し、染色体異常数は多いが(3.96 ± 0.69 vs. 0.70 ± 0.06 , $p < 0.0001$)、併存遺伝子変異数が少なく(1.68 ± 0.36 vs. 3.22 ± 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。