

## 182. RNA-seq を用いた小児白血病の新規融合遺伝子の同定

加藤 元博

Key words : 急性リンパ性白血病, 小児がん

東京大学 医学部附属病院 無菌治療部

### 緒 言

小児白血病の長期生存率は向上しているが、依然として難治性のサブグループの生存率は不十分である。また、長期生存例でも小児期に強力な化学療法を受けたことに由来する晩期合併症は、小児がんの治療においてはより重要な問題であり、小児がんの病態のさらなる解明や新たな治療の開発が望まれている<sup>1,2)</sup>。そこで本研究では、次世代シーケンサーを中心としたゲノム解析技術を応用し、小児白血病細胞に生じている RNA の構造異常を網羅的に検討（トランスクリプトーム解析）し、小児白血病の発症および病態形成の基盤となっている融合遺伝子の同定を目指すことを計画した。

### 方 法

対象として、T 細胞性急性リンパ性白血病を中心とした 21 例（いずれも小児白血病）について細胞から RNA を抽出し、次世代シーケンサー (Illumina HiSeq2000) を用いて全トランスクリプトーム解析を行った。検出された融合遺伝子については、RT-PCR を用いて検証を行い、さらに T 細胞性白血病の 30 例を対象として同様の融合遺伝子の有無を確認した。また、転写因子を含んだ融合遺伝子のうち、複数の症例（2 例）でみられたものについて細胞株へと導入し、細胞の増殖への影響を検討した。

### 結 果

MLL-ENL 融合遺伝子などの T 細胞性急性リンパ性白血病ですでに報告されている異常が検出されたほか、腫瘍細胞の病態に関与が考えられる FGFR1 などのシグナル伝達に関連する遺伝子や、TAL1 などの転写因子を含んだ新規の融合遺伝子が検出された（図 1, 第 75 回日本血液学会, 於 札幌および第 56 回米国血液学会, 於 サンフランシスコ にて発表）。

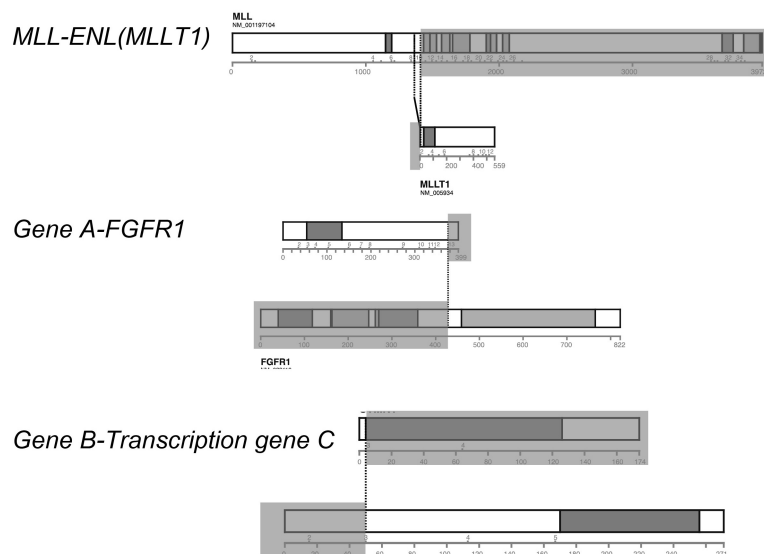


図1. 検出された融合遺伝子.

RNA の網羅的構造解析で検出された融合遺伝子を示す. いずれもインフレームでの融合遺伝子を形成している.

そのうち、転写因子 (Transcription gene C) を含んだ融合遺伝子が検証に用いた症例をあわせた 50 例中 2 例にみられた. この融合遺伝子を細胞に導入し、細胞株の悪性形質への影響を確認したところ、融合遺伝子の導入により増殖が増強され、白血病の病態に関与していることが示された. ただ、この融合遺伝子が検出された 2 例はいずれも臨床的には寛解を維持していた.

## 考 察

次世代シーケンサーによって、RNA を対象としたトランスクリプトーム解析が可能となり、新規の融合遺伝子を探索する効率が大幅に向上した. 実際に我々の解析系では、既知の融合遺伝子が確かに検出されただけでなく、従来の研究では報告されていなかった転写因子を含んだ融合遺伝子が発見された. この融合遺伝子は悪性形質の増強に貢献することが確認されたが、症例としての臨床経過は順調であり、T 細胞性急性リンパ性白血病の予後不良な臨床面への関与は明らかにできなかった.

今後、さらに症例数を増やすことで臨床的な意義を確立することが可能となる. また、融合遺伝子の機能解析をさらに進めることで、分子標的薬など治療への応用が期待される.

## 共同研究者

本研究の共同研究者は、東京大学医学部小児科の滝田順子、関 正史および京都大学腫瘍生物学の小川誠司である.

## 文 献

- 1) Horibe, K., Saito, A. M., Takimoto, T., Tsuchida, M., Manabe, A., Shima, M., Ohara, A. & Mizutani, S. : Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int. J. Hematol.*, **98** : 74-88, 2013.