

要 旨

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes; MDS) は、高齢者に多く認められる造血幹細胞由来の悪性腫瘍である。10 万人当たり一年に数人の発症を認める。血液細胞の形態異常を特徴とし、造血幹細胞移植以外に治癒する治療法はない。ひとたび二次的に白血病へ移行すると、急速に進行し早期に死亡する。シーケンス技術の進歩により、MDS において高頻度に変異する遺伝子は、すでに多数発見されてきた (Fig. 1)。

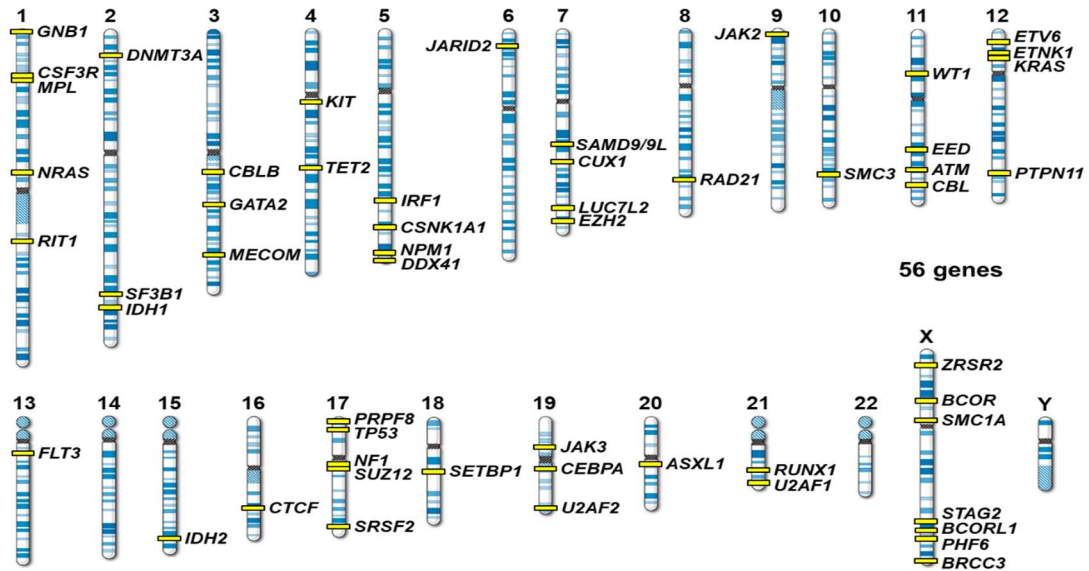


Fig. 1 Driver mutations in myelodysplastic syndromes

胚細胞コントロールを含めた空間的多様性、病期の進行前後をカバーする時間的多様性などの解析により、それら MDS のドライバー遺伝子は、それぞれ固有のタイミングで段階的に獲得されることが明らかとなった (Fig. 2)。

Different mutations are acquired at different timing.

➡ Multiple mutations identified in MDS/sAML happen sequentially in the life of each patient.

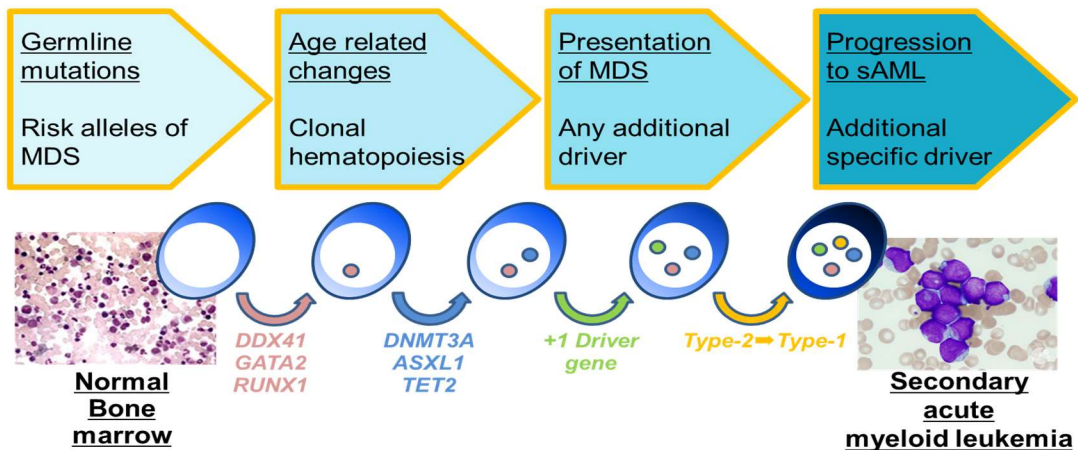


Fig. 2 Sequential acquisition of driver mutations in myelodysplastic syndromes

たとえば、DDX41 などの変異は、MDS の発症するはるか以前に胚細胞に既に認められる。さらに、高齢者の非血液疾患の血液中には DNMT3A/TET2 などの体細胞変異を持つクローン性造血が認められ、これらの微小な変異は将来の血液疾患の危険因子となる。ひとたび MDS を発症した場合、最も予後と関係するのが二次性白血病への進行である。2,000 例以上の MDS 症例の変異情報を解析すると、白血病への進展と関連する NRAS/FLT3 などのタイプ 1 変異と、低リスクから高リスク MDS への進展に関連する RUNX1/TP53 などのタイプ 2 変異が獲得される。このように、MDS のドライバー変異は、ヒトの一生に渡ってそれぞれのタイミングで胚細胞、正常造血細胞、MDS 細胞に段階的に獲得され、発症・進行に関与する。

これらの結果は、MDS の発症に関わる生物学的な要因を明らかにするのみならず、一般臨床においてシーケンスパネルに含まれた遺伝子の異常を評価するうえで有用と思われる。

Summary

Recent progress in next generation sequencing technologies has allowed us to discover frequent mutations throughout the coding regions of myelodysplastic syndromes (MDS), and likely provided us with almost whole spectrum of driver mutations in this neoplastic disease (Fig.1). As shown by many study groups these days, such driver mutations are acquired in a gene-specific fashion (Fig.2). For instance, *DDX41* mutations are observed in germline cells long time before MDS presentation. In blood samples from healthy elderly, somatic *DNMT3A* and *TET2* mutations are detected as age-related clonal hematopoiesis and supposed to be a risk factor of hematological neoplasms. In MDS, mutations of genes such as *NRAS* and *FLT3*, designated as Type-1 genes, are newly reported to be significantly associated with leukemic evolution. Another type (Type-2) of genes including *RUNX1* and *GATA2* is related to progression from low-risk to high-risk MDS. Overall, various types of driver mutations are sequentially acquired in MDS at their specific timing in either germline cells, normal hematopoietic cells, or clonal MDS cells.

主要論文

1. **Makishima H**, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2017 49:204-12.
2. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, **Makishima H**, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *NEJM.* 373 35-47 2015.
3. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, **Makishima H**, et al. Inherited and somatic defects in DDX41 in myeloid neoplasms. *Cancer Cell.* 27 658-70 2015.
4. Yoda A, Adelmant G, Tamburini J, Chapuy B, Shindoh N, Yoda Y, Weigert O, Kopp N, Wu SC, Kim SS, Liu H, Tivey T, Christie AL, Elpek KG, Card J, Gritsman K, Gotlib J, Deininger MW, **Makishima H**, et al. Mutations in G protein β subunits promote transformation and kinase inhibitor resistance. *Nat Med.* 21 71-75 2015.
5. **Makishima H**, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet.* 45 942-946 2013.