

No.	24-2089	
Project Title	骨髓性腫瘍に対する分子標的治療によるクローン変化と有効性の研究	
Principal Investigator	Nobuhiro Kanemura (Department of Hematology & Infectious Disease, Gifu University Graduate School of Medicine・Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	YAUSHITO Nannya (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	生駒 良和 (岐阜大学医学部附属病院・助教)
	Project Member (s)	笠原 千嗣 (岐阜市民病院・副院長 血液内科部長)
	Project Member (s)	北川 順一 (岐阜市民病院・血液腫瘍センター長)
	Project Member (s)	中村 信彦 (岐阜大学医学部附属病院 輸血部・臨床講師)
	Project Member (s)	早瀬 直輝 (岐阜県総合医療センター 血液内科・医師)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（研究完了）

1. 研究テーマ・目的

- 急性骨髄性白血病（AML）に対する Venetoclax と Azacitidine 併用療法（以下 Ven+Aza 療法）の効果予測に関して、従来は治療開始時の遺伝子変異プロファイルに基づく知見が中心であり、治療中のクローン変化（遺伝子変異の経時的な変化）については十分に解明されていない。また、AML の標準的予後分類である LeukemiaNet2022 が、本治療の治療反応性予測に適しているかについても不明な点が多い。
- そこで、本研究では AML 患者を対象に Ven+Aza 療法の治療開始時、寛解期、再発期の遺伝子プロファイルと比較解析し、クローン変化が治療効果および患者予後に与える影響を検討した。
- また、既存の予後因子（LeukemiaNet2022）の妥当性を検証すると共に、新たに改良した予後予測モデルの作成を目指した。

2. 当該年度（2025 年度）に実施した具体的な研究活動

研究方法

- 全国から Ven+Aza 療法を受けた AML 患者 296 例の臨床情報を収集し、各患者の治療経過における最良効果、再発、移植の有無など、統一フォームを用いて後方視的にデータベース化した。
- 治療前・治療中（最良効果時）・治療後の各時点で次世代シーケンサー（NGS）を用いて遺伝子変異プロファイルの解析を実施した。
- R などの統計ソフトウェアを使用し、臨床情報と遺伝子データを統合した解析を行い、特に Log-rank 検定や Cox 比例ハザードモデルを用いた統計解析を実施した。

共同研究者との連携

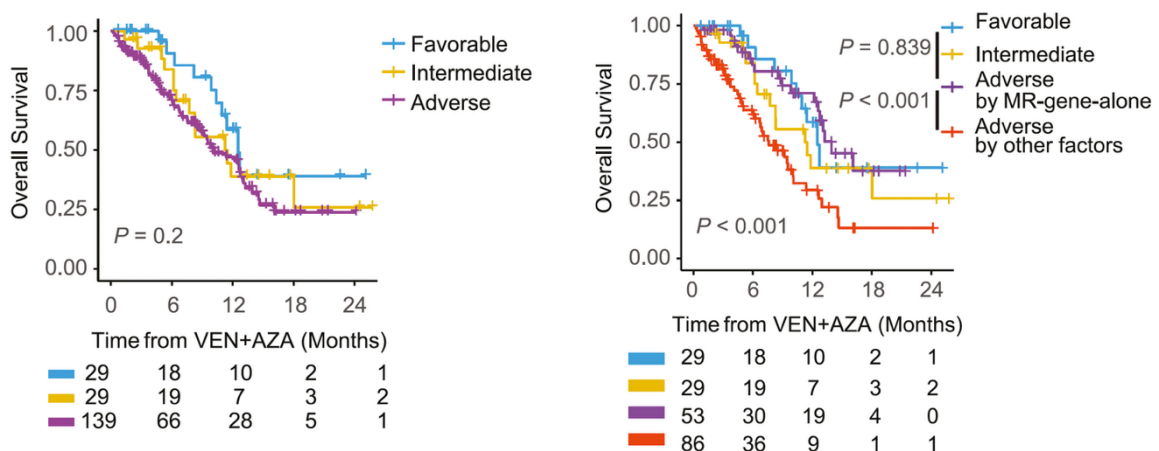
- 東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科の南谷教授と定期的にミーティングを行い、解析方法や研究方向性について継続的な討議を実施した。
- 各施設間での症例情報のやり取りやデータ共有は適切に行われた。

3. 当該年度の成果・進捗状況

全国多施設から収集した Venetoclax+azacitidine（Ven+Aza）治療 AML 症例の遺伝子縦断解析を進め、その成果は 2025 年に Leukemia 誌に受理・公表された（Leukemia. 2025 Jun;39(6):1362-1367.）。本研究では、解析対象とした 228 例の検討により、治療前、最良効果時、再発時の 3 時点における遺伝子プロファイルを比較し、Ven+Aza 療法における予後規定因子、寛解時残存変異の意義、再発時のクローン変化を明らかにした。

※現在の予後予測モデルの限界について

ELN 2022 分類では、Ven+Aza 療法後の全生存を十分に層別化できなかった。とくに ELN adverse 群のうち MR-gene mutation 単独例は、他の不良因子による adverse 群と比べて予後良好であり、本治療における既存予後分類の限界が示唆された。



※治療開始前の臨床因子と遺伝子変異と予後への影響の解析

治療開始前因子の解析では、prior AZA exposure および TP53 高 VAF 変異が CRc 達成不良と関連した。一方、ASXL1 変異は CRc 達成に有利な可能性が示された。さらに全生存に関しては、高齢、prior AZA exposure、TP53 高 VAF 変異、RAS pathway 遺伝子変異が不良因子であり、BCORL1 変異は良好因子として抽出された。MR-gene mutation 単独例は、OS に対する明らかな不良因子とはならなかった。

Multivariate Logistic Regression Analysis for CRc

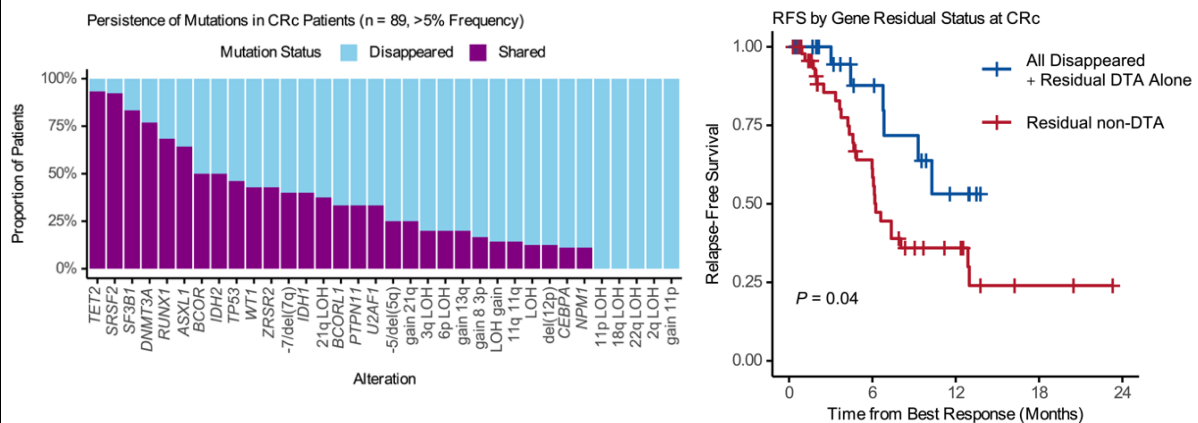
Variable	N	Odds ratio (95%CI)	P
11p LOH	19	0.44 (0.14, 1.29)	0.135
Adverse karyotype	71	0.92 (0.40, 2.21)	0.855
ASXL1	21	3.67 (1.07, 17.46)	0.060
DNMT3A	19	1.93 (0.60, 7.61)	0.299
Prior AZA	32	0.28 (0.11, 0.67)	0.005
RAS-pathway genes	42	0.49 (0.22, 1.11)	0.086
TP53 ^{high}	39	0.29 (0.10, 0.78)	0.015

Multivariate Cox Regression Analysis for OS

Variable	N	Hazard ratio (95% CI)	P
BCORL1	12	0.31 (0.11, 0.88)	0.027
High age (≥ 70)	121	1.63 (1.01, 2.63)	0.044
MR-gene-alone	69	0.69 (0.41, 1.16)	0.159
Prior AZA	37	1.57 (0.98, 2.53)	0.062
RAS-pathway genes	53	2.69 (1.64, 4.39)	<0.001
TP53 ^{high}	50	2.14 (1.31, 3.48)	0.002

※CRc 達成時の残存遺伝子の特定と、予後への影響の解析

CRc 達成後も残存変異は高頻度に認められ、その残存パターンは遺伝子異常ごとに異なっていた。とくに non-DTA 変異の残存は再発リスク増加および RFS 短縮と関連し、寛解時の分子学的評価が予後層別化に有用であることが示された。



※治療前から再発時における変異の変化

再発時には遺伝子異常数および変異プロファイルの変化を認めた。とくに TP53 変異の増加が目立ち、再発時には治療前とは異なるクローン進化が生じることが示唆された。

