

No.	24-2103	
Project Title	NUP98融合遺伝子を有する成人骨髄系腫瘍の病態の研究	
Principal Investigator	Kazuhisa Chonabayashi (Kyoto University・Assistant professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	YAUSHITO Nannya (The Institute OF Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	諫田 淳也 (京都大学・講師)
	Project Member (s)	岩崎 惇 (京都大学・医員)

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）

本研究では、大規模な成人 AML コホートを対象とした包括的遺伝子解析により、NUP98 再構成 AML の頻度、融合パートナーの多様性、併存遺伝子異常、および臨床経過を体系的に解析した。これらの臨床的・遺伝学的解析結果の一部を Leukemia 誌（Leukemia. 2026;40:491-501）に報告した。

これまでにターゲットシーケンスを施行した全国の成人 AML 症例の解析から、新規 NUP98 転座 3 例を含む計 44 例の NUP98 転座 AML を同定した。当科および関連施設の NUP98 再構成陰性 AML207 例を対照群として、共存変異および生存解析などを行った。NUP98 再構成は成人 AML においても明確な高リスク群を形成する一方、融合パートナーごとに遺伝学的背景、治療反応性、再発様式が異なることが明らかとなった。共存変異の解析では、NUP98 再構成群では FLT3-ITD および WT1 変異が有意に多く認められた一方、NPM1 変異は認められなかった（図 1）。生存解析では、全生存率に有意差は認められなかったものの、再発率が高く、無イベント生存率は ELN2022 Intermediate および Adverse リスクの対照群と比較して有意に低いことが示された（図 2）。さらに、同種造血幹細胞移植が生存改善に寄与し、長期生存例は移植施行症例に限られていた（図 3）。

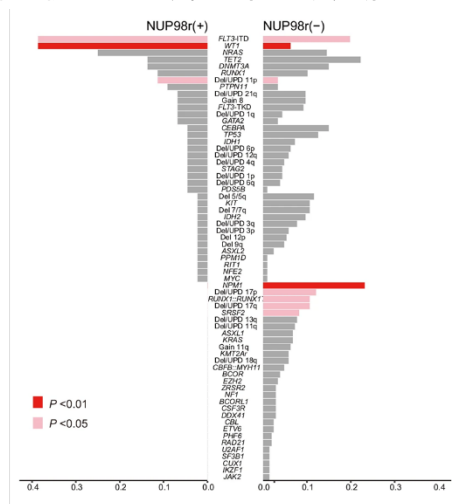


図 1. NUP98 転座陽性群と陰性コントロール群の共存変異頻度の比較

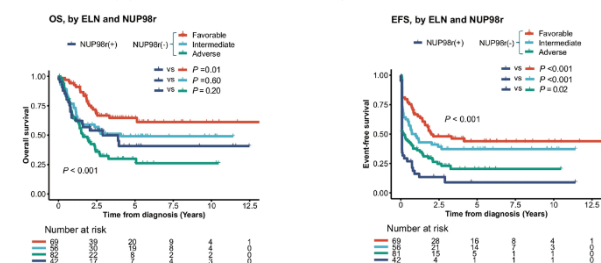


図 2. NUP98 転座陽性 AML の全生存率、無イベント生存率

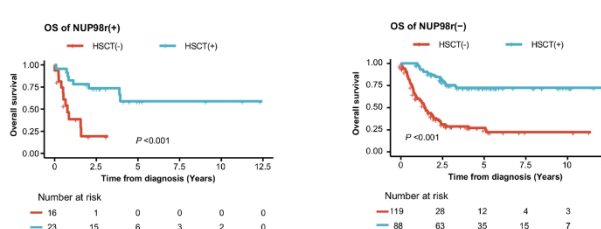


図 3. NUP98 転座 AML における同種造血幹細胞移植の全生存率への影響

新規 NUP98 転座 3 例について、RT-PCR および RNA シーケンスにより融合遺伝子解析を行い、2 例で新規融合遺伝子 NUP98::MEOX2、NUP98::HOXA6 を同定した。残り 1 例では、NUP98::HOXD13 および NUP98::HOXD11 という 2 種類の既知の融合遺伝子が確認され、AML の発症・進展への寄与が示唆された（図 4）。さらに、新規 NUP98::MEOX2 および希少 NUP98::PRRX2 について、全長クローニングを行い、健常者由来 iPS 細胞から分化誘導した造血前駆細胞にレンチウイルスベクターを用いて導入した。コロニーアッセイでは、いずれの融合遺伝子も、コントロール（GFP）と比較してコロニー形成能の増加が認められ、増殖能亢進が示唆された（図 5）。

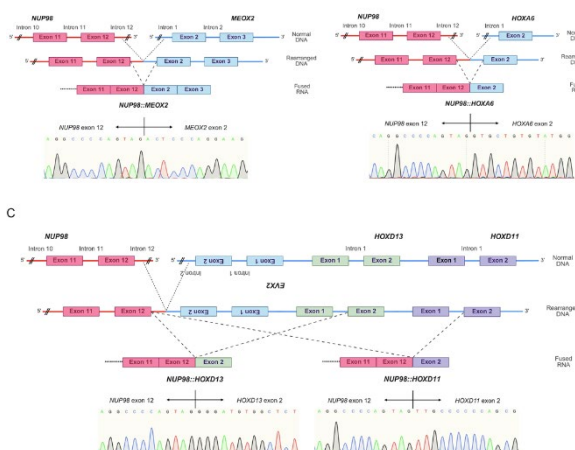


図 4. 新規 NUP98 融合遺伝子の同定

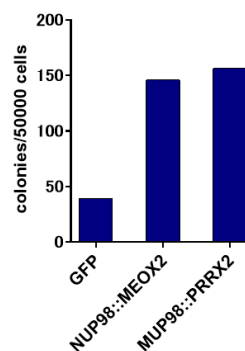


図 5. NUP98 融合遺伝子を導入した造血前駆細胞ではコロニー形成能が亢進している。