

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

二次性 MDS/AML に関する研究

研究分担者 清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

研究要旨

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚生省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。JALSG 参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることを目的として、JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータ集積を開始した。

A. 研究目的

高齢化や化学療法の進歩などにより、治療関連骨髄系腫瘍の頻度が増加傾向にあるが、日本では厚生省白血病班（上田班）において、1985 年から 1994 年の 10 年間に発症した治療関連白血病/MDS の実態調査が行われて以降、全国規模での調査・解析は行われていない。本研究では日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）参加施設における治療関連骨髄系腫瘍の実態調査を行い、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげるために、試料収集の体制整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

JALSG で実施されている CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験登録例より治療関連白血病/MDS 症例を抽出し、その CRF より一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを抽出し集積を行うと同時に固定化を行う。CRF より十分な情報が得られない場合には、個別にアンケート調査を実施する。

（倫理面への配慮）

JALSG CS-07、CS-11、AML209GS、MDS-212 試験は、各参加施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得て、厚生労働省の臨床研究・疫学研究の倫理指針、およびゲノム指針に従って実施されている。臨床情報および検体の収集・保存においては、連結可能匿名化により個人情報の保護を行っている。また、臨床研究の概要ならびに参加施設名は JALSG ホームページで公開している（<http://www.jalsg.jp/index.html>）。

C. 研究結果

JALSG CS-07 試験では 2866 例中 197 例（6.9%）、CS-11 試験では 2529 例中 235 例（9.3%）の二次性 MDS または AML 症例の登録があり、AML209GS 試験では 1491 例中 71 例（4.8%）の二次性 AML 症例の登録が確認された。AML209GS 試験登録例には CS-07、CS-11 試験との重複登録例が存在するが、過去の JALSG 試験登録例において 300～400 例の二次性 MDS または AML 症例が存在することが確認された。今後、一次腫瘍に関する診断名、診断日、治療内容、治療期間、転帰などのデータを個々の症例 CRF より抽出するとともに臨床像と

の相関性、分子生物学的特徴につき解析を進める予定である。

D. 考察

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。今後実施される詳細な解析により、発症頻度、要因、病態の現状を明らかにするとともに、その危険因子・予防法・治療法などの確立につなげることが期待される。日本での前回の調査から 20 年以上経過し、新規抗がん剤、分子標的薬、放射線療法など悪性疾患に対する治療状況は大きく変貌しており、改めて日本における治療関連骨髄系腫瘍の実態と病態解析を行う意義は高いと考えられる。

E. 結論

JALSG で実施されている疫学研究登録症例から、5395 例の MDS/AML 症例のうち、432 例 (8%) が発症前に一次腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けている二次性 MDS/AML であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S and Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. **Leukemia**. 2014 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2014.55. [Epub ahead of print].

2. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. **Cancer Sci**. 2014; 105: 97-104.
3. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. **Cancer Sci**. 2014; 105: 35-43.
4. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. **Leukemia**. 2014; 28: 426-428.
5. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. **Cancer Sci**. 2013; 104: 1339-45.
6. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y,

- Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. **Cancer**. 2013; 119: 3326-33.
7. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2013; 97: 717-25.
8. Kiyoi H. Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies. **Int J Hematol**. 2013; 97: 681-2.
2. 学会発表
1. 鈴木弘太郎、清井仁、直江知樹他 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第11回日本臨床腫瘍学会学術集会(仙台市) 2013年8月
2. Kiyoi H. Prognostic impacts and clonal heterogeneity of recurrently identified mutations in AML. XXVI Symposium International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. TORINO, LINGOTTO CONFERENCE CENTER, SEPTEMBER 11-14, 2013. (招待講演)
3. 木原里香、清井仁 「IDH2変異は必ずしも急性骨髄性白血病発生の初期イベントではない」第72回日本癌学会学術総会(横浜市) 2013年10月
4. 木原里香、清井仁、直江知樹他 「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」第75回日本血液学会学術集会(札幌市) 2013年10月
5. 鈴木弘太郎、清井仁 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第75回日本血液学会学術集会(札幌市) 2013年10月
6. 加藤貴大、清井仁、直江知樹他 「Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on same allele in AML」第75回日本血液学会学術集会(札幌市) 2013年10月
7. 陳昉里、清井仁、直江知樹他 「正常及び変異FLT3共発現細胞の細胞増殖及びFLT3阻害剤効果に対するFLの抑制効果」第75回日本血液学会学術集会(札幌市) 2013年10月
- G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し