

## 令和 2 年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

Association of aberrant *ASNS* imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL

渡邊 敦

山梨大学医学部 小児科学講座

## 【要旨】

L-アスパラギナーゼ (L-Asp) は小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) に対する多剤併用化学療法の根幹をなす薬剤の 1 つであり、アスパラギンを分解する酵素製剤である。正常の血球細胞がアスパラギン合成酵素 (ASNS) によってアスパラギンを再合成し生存するのに対して、BCP-ALL 細胞では何らかの理由でアスパラギンを再合成できず抗腫瘍効果がもたらされることが知られていた。今回の研究では、山梨大学小児科が有する世界的にも類を見ない大規模な BCP-ALL 細胞株パネルを用いて *in vitro* での L-Asp 感受性解析を実施した。併せて次世代シーケンサーを用いたメチル化解析を行ったところ、BCP-ALL 細胞株では *ASNS* 遺伝子の発現調整領域が多様なレベルでメチル化されており、高メチル群では L-Asp に強い感受性を持つのに対して、低メチル群では L-Asp に抵抗性を示すことが明らかとなった。すなわち、*ASNS* 遺伝子のメチル化状態が L-Asp 感受性の強力なバイオマーカーであることが見いだされた。

また、BCP-ALL において核型は古典的な予

後因子のひとつであるが、その薬理学的な背景は長らく不明であった。今回、北欧小児白血病研究グループが公開した BCP-ALL 臨床検体のメチロームデータの解析を通じて、*ASNS* 遺伝子は予後良好な核型の群で高メチル状態を、予後不良な核型の群で低メチル状態を呈することが示された。これらの解析を通じて、小児 BCP-ALL において核型ごとに異なる治療反応性の背景因子の一つに L-Asp 感受性の相違が浮かび上がった。

それでは、白血病細胞に特異的にみられる *ASNS* 遺伝子のアレル特異的な異常メチル化は何に起因するのであろうか。*ASNS* 遺伝子は太古に哺乳類が胎盤を形成できるようになった過程で獲得したウイルス由来遺伝子 (*PEG10*) と近接しており、*PEG10* が制御しているゲノムインプリンティングが BCP-ALL における *ASNS* 遺伝子の異常メチル化に影響を与えていた。

日々の臨床のなかで生まれた着想を突き詰めていった結果、哺乳類の進化や発生過程に直結する現象にたどり着いた。将来的には *ASNS* 遺伝子のメチル化状態に基づく BCP-ALL の個別化医療の確立に貢献したい。