

# 白血病の「個性」を決めるエピゲノムを解読

## —大規模クロマチン解析による新たな分類と層別化治療—

急性骨髄性白血病（AML）は難治性の血液がんの一つです。AML では遺伝子変異などのゲノム異常が認められ、病態解明とそれらの異常を標的とする治療薬剤の臨床応用が進んでいます。一方で、どの遺伝子が使われるかを制御する仕組みである「エピゲノム」も AML の病態に関わっているものと考えられていますが、その全容は明らかではありませんでした。

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 [小川誠司](#) 教授（兼：同高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）主任研究者）、[越智陽太郎](#) 助教、スウェーデン・カロリンスカ研究所 [ソーレン・レーマン](#) 教授、東京大学医科学研究所 造血病態制御学分野 [南谷 泰仁](#) 教授、同大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス&メディシン分野 [油谷 浩幸](#) 教授（当時）、同大学医科学研究所 生化学・統合がん研究分野 [鈴木 洋](#) 教授（兼：名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学講座 教授）らの研究グループは、1,500 例以上の AML 患者検体において大規模なエピゲノム解析を行いました。その結果、AML はエピゲノムの特性によって、異なる「個性」をもつ 16 のグループに分類されることを示しました。さらに、各グループはそれぞれ異なる分子機構、臨床予後、薬剤感受性を有しており、従来の遺伝子変異だけでは捉えきれない AML の多様性が明らかになりました。

この研究成果は、白血病が単なる「ゲノムの病気」ではなく、エピゲノムも病態に重要な役割を果たすことを大規模なゲノム・エピゲノム統合研究によって明らかにしたもので、今後はエピゲノム情報を利用した次世代型の精密医療への応用も期待されます。

本研究成果は、英国学術誌『[Nature](#)』誌に 2026 年 7 月 8 日午後 4 時（グリニッジ標準時、日本時間 7 月 9 日午前 0 時）に掲載されました。

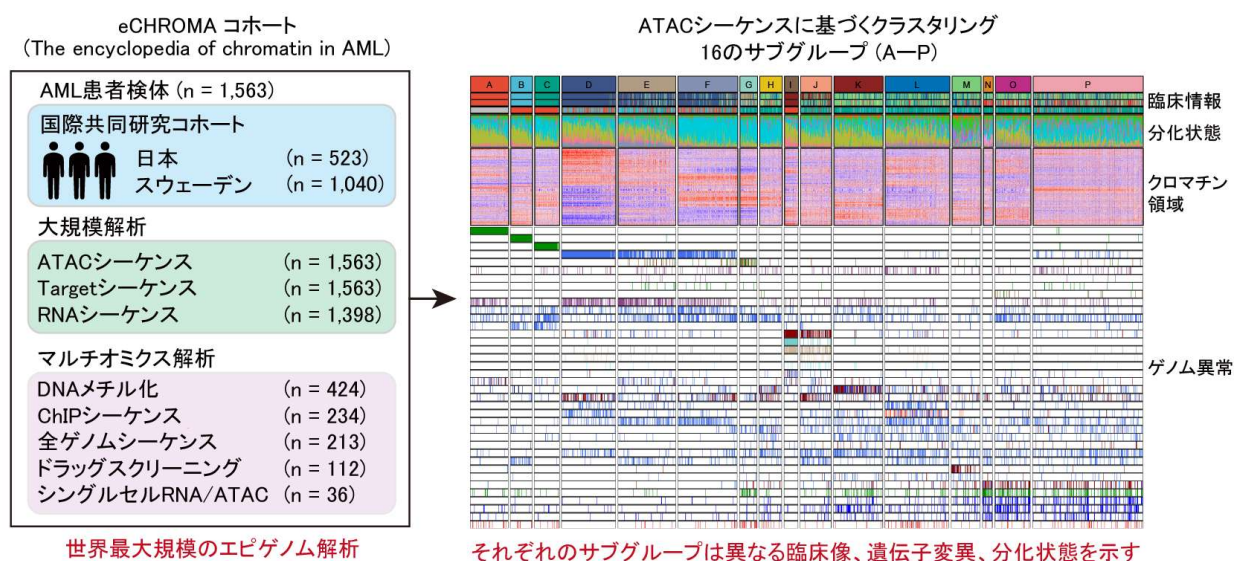
急性骨髄性白血病（AML）は難治性の血液がんの一つで、細胞の遺伝情報を司るゲノム<sup>注1</sup>DNA の塩基配列に変異が生ずる結果、造血幹細胞から赤血球、白血球、血小板といった正常な血球への分化が障害される一方、未分化な血球が異常に増殖することによって発症すると考えられてきました。実際、近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の進歩により、遺伝子変異や染色体異常など、AML の発症に関わる様々なゲノム DNA の異常が見つかり、AML の病態の理解やそれらの異常を標的とする治療薬剤の開発が大きく進展しました。一方、ゲノムを構成する DNA のメチル化や「クロマチン<sup>注2</sup>」を構成するヒストンその他のタンパク質の修飾は「エピゲノム<sup>注1</sup>」と総称されますが、その異常も、ゲノムの異常と同様に、細胞の分化や増殖に異常を生じて AML の発症や多様性に重要な役割を果たすと考えられ、近年注目を集めています。しかし、AML におけるエピゲノムの異常については、これまで大規模かつ体系的には解析されていませんでした。

本研究では、1,500 例を超える AML 患者検体を対象に、大規模なクロマチン構造の解析（ATAC シーケンス<sup>注3</sup>）を実施しました。さらに、遺伝子変異解析、RNA シーケンス、DNA メチル化解析、シングルセル解析などのマルチオミクス解析を統合することで、AML におけるエピゲノム異常の全体像を解明することを目指しました。

本研究では、クロマチンの開いた領域を網羅的に解析できる ATAC シーケンス法を用いて、1,563 例の AML 検体のクロマチン状態を解析しました。その結果、AML はクロマチン状態に基づいて 16 種類の特徴的なサブグループに分類できることを明らかにしました（図1）。さらに、各検体について数千個の白血病細胞を対象に、遺伝子発現とクロマチン状態を単一細胞解析<sup>注4</sup>することにより、これらのサブグループは、それぞれのグループ内の白血病細胞に共通した特徴的なクロマチン状態によって識別されることが確認されました。

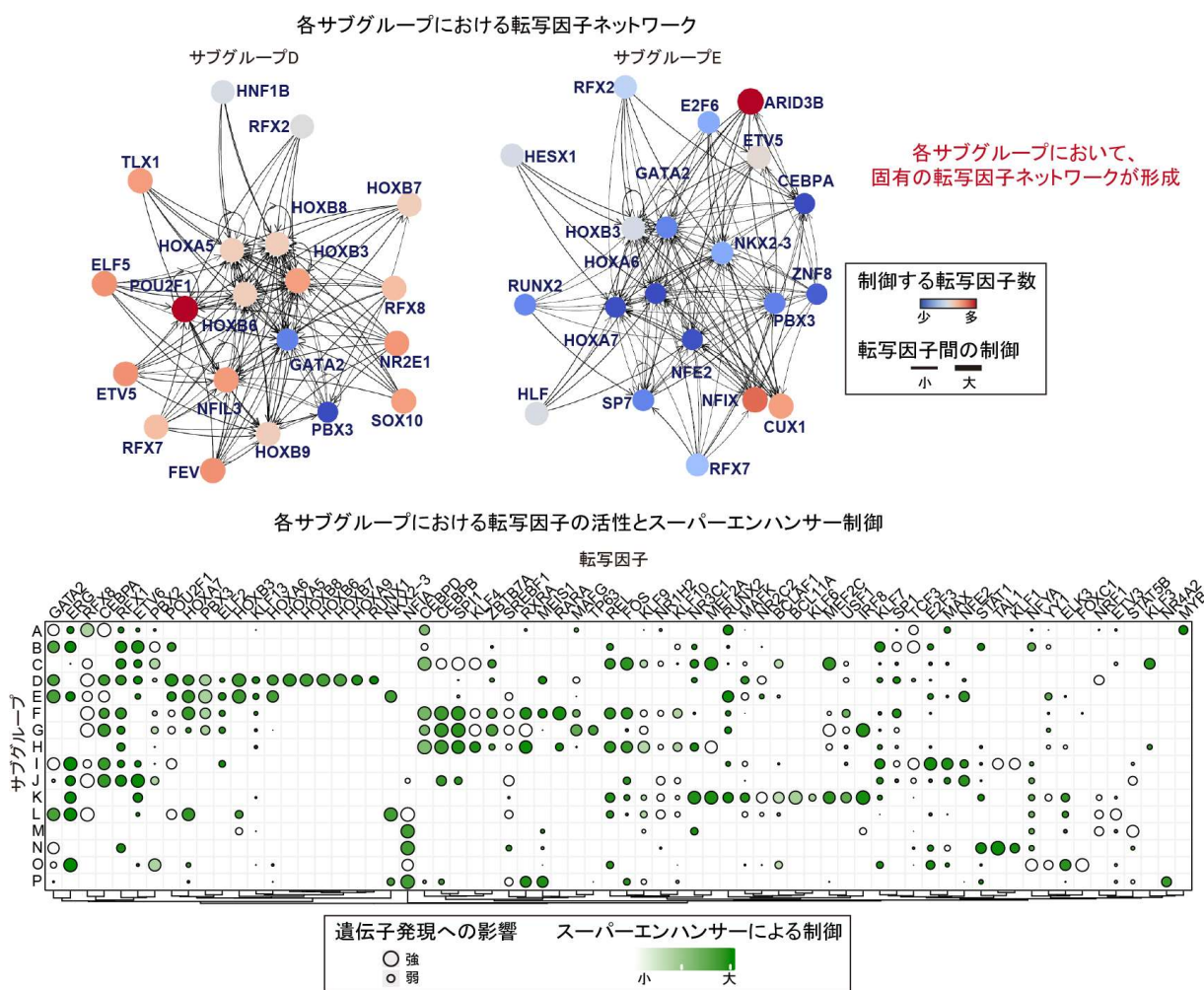
これらのサブグループは、それぞれ異なる遺伝子変異、分化状態、遺伝子発現、DNA メチル化パターン、転写制御ネットワークを有していました。特に、多くのサブグループはゲノム異常に基づく既存の分類とは完全には一致せず、従来のゲノム解析だけでは捉えきれない AML の新たな多様性が存在することが示されました。

図1 大規模クロマチン解析とAMLサブグループ同定



また、エピゲノムデータを統合した解析により、各サブグループでは異なる転写因子ネットワーク<sup>注5</sup>やスーパーエンハンサー<sup>注6</sup>構造が形成されており、白血病細胞の「個性」を規定する特有の遺伝子制御機構が存在することも明らかになりました（図2）。

図2 エピゲノムデータ統合解析による遺伝子制御機構の解明



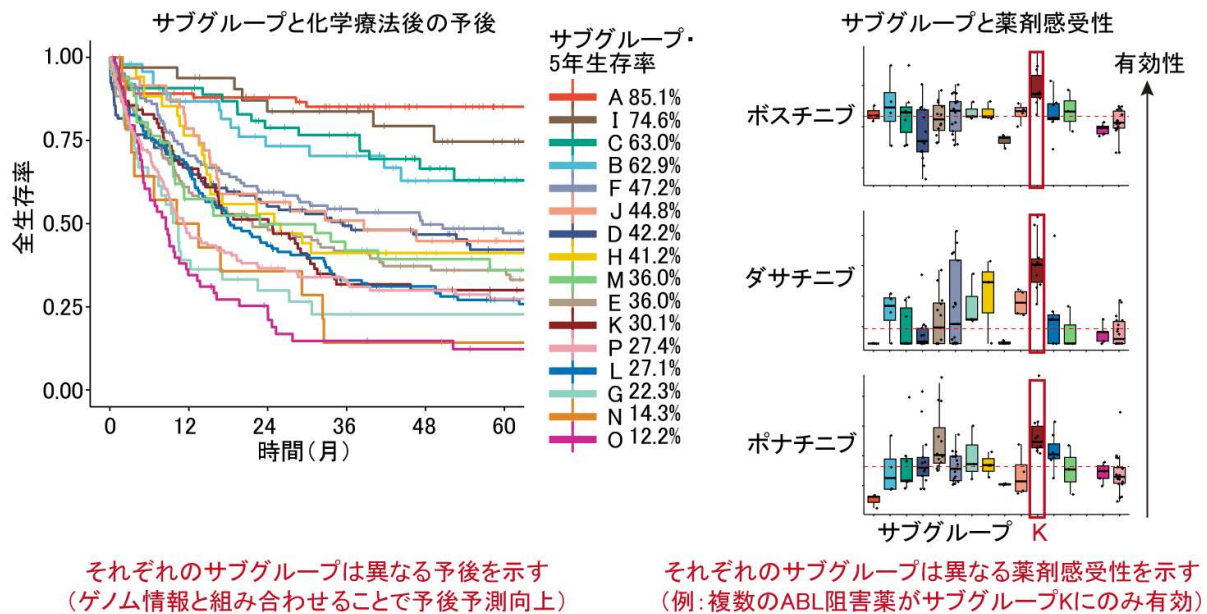
「スーパーエンハンサー」に制御される転写因子が、白血病の「個性」を規定する遺伝子発現を制御

重要なことに、このクロマチン状態に基づく分類は患者予後とも強く関連しており、既存のゲノムに基づくリスク分類にクロマチン情報を加えることで予後予測精度が向上しました（図3）。また、一部のサブグループでは ABL 阻害薬や MEK 阻害薬などの分子標的薬<sup>7</sup> に対する特異的な感受性を認め、新たな層別化治療への応用可能性も示されました。

本研究は、遺伝子変異だけでなく、クロマチン状態というエピゲノムの変化も白血病の発症のメカニズムや個性を理解する上で重要であることを示した世界初の大規模研究です。こうしたエピゲノム情報は、次世代型の精密医療として、将来的に診断、予後予測、薬剤選択などへの応用が期待されます。

また、本研究で構築した大規模マルチオミクスデータベースは、AML をはじめとするがんのエピゲノム研究における重要な基盤リソースとなり、新規治療標的や発症機序の解明に役立つことが期待されます。

図3 臨床予後と薬剤感受性



一方で、本研究は主に観察研究であり、各サブグループに特徴的に認められた転写因子ネットワーク、スーパーエンハンサー構造、薬剤感受性などの機能的意義については、今後さらなる実験的検証が必要です。また、クロマチン状態に基づく分類を直ちに日常診療へ応用するには、技術的・コスト的な課題も残されています。

今後は、より簡便かつ低コストな診断法の開発や、各サブグループに対する最適治療法の探索を進めることで、エピゲノム情報に基づく新たな AML 精密医療の実現を目指します。

#### <用語解説>

**注1. ゲノム・エピゲノム：**ゲノムとは染色体を構成し遺伝情報を保持する DNA の総体で、細胞分裂を通じて非常に正確に複製され子孫の細胞に伝達される。一方、エピゲノムは DNA 配列そのものを変化させずに、細胞の性質を子孫の細胞に伝達することのできる仕組みで、DNA メチル化やクロマチン構造などが含まれる。ゲノム DNA と同様に細胞の分裂に際して複製され子孫の細胞に伝達されるが、ゲノム DNA とは異なり、分裂と分裂の間においても、ダイナミックな変化を受ける。このことが、同一のゲノム DNA を有する細胞が、網膜の細胞、神経細胞、胃の上皮細胞、皮膚、心筋細胞といった、非常に異なる形質をとることを可能にする主要な仕組みとなっている。

**注2. クロマチン：**DNA とヒストンおよびその他のタンパク質からなる複合体。クロマチンの構造は様々な分子メカニズムによってその開閉状態がダイナミックに調節されており、開いた状態では遺伝子発現が可能となる一方、閉じた状態では遺伝子発現が抑制される。

**注3. ATAC シーケンス：**次世代シーケンサーを用いてクロマチンの開いた領域を網羅的に同定・解析する技術。この DNA 領域を調べることで、細胞の状態や転写制御機構を解析できる。

**注4. 単一細胞解析：**1 細胞ごとに遺伝子発現やクロマチン状態などを解析する技術。細胞集団内の多様性を詳細に評価できる。

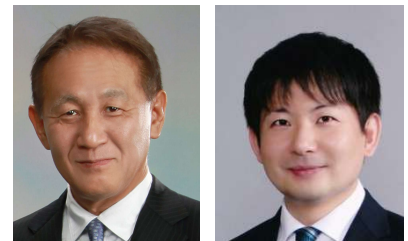
**注5. 転写因子ネットワーク：**DNAに結合して遺伝子の働きを調節するタンパク質である「転写因子」が、互いに作用しながら遺伝子発現を制御する仕組み。細胞の性質や分化状態を維持・決定する役割を果たす。

**注6. スーパーエンハンサー：**細胞の性質を決定する遺伝子発現を強力に制御する巨大な DNA 領域。

**注7. 分子標的薬：**がん細胞で異常に働く特定の分子を標的として作用する薬剤。ABL 阻害薬や MEK 阻害薬などが含まれる。

#### <研究者のコメント>

白血病をはじめとするがんはゲノム異常を獲得して発症する病気ですが、「がんの個性を決定するのはゲノムだけか？」という問いから本研究を着想しました。今回、世界最大規模のエピゲノム解析を行うことで、白血病は単なる「ゲノムの病気」ではなく、エピゲノムも個性を形作る重要な役割を果たしていることが示されました。この研究成果を手がかりとして、エピゲノムを用いた白血病の診断・分類法や、新規治療の開発に取り組んでいきます。私たちの研究が、依然として難治性である白血病の克服に貢献できればと考えています。(写真左から、京都大学医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川 誠司、同助教 越智 陽太郎)



#### <書誌情報>

Ochi, Y., Liew-Littorin, M., Nannya, Y., Bengtzen, S., Piauger, B., Deneberg, S., Jädersten, M., Lazarevic, V., Cammenga, J., Robelius, A., Wennström, L., Ölander, E., Kasahara, S., Hiramoto, N., Kanemura, N., Sezaki, N., Sakurada, M., Iwasaki, M., Kanda, J., ... Ogawa, S. (2026). Chromatin landscape and epigenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia. *Nature*.

DOI: [10.1038/s41586-026-10703-4](https://doi.org/10.1038/s41586-026-10703-4)

## < 著者情報 >

越智 陽太郎<sup>1,2,3\*</sup>, Markus Liew-Littorin<sup>4</sup>, 南谷 泰仁<sup>1,5</sup>, Sofia Bengtzen<sup>3</sup>, Benedicte Piauger<sup>6</sup>, Stefan Deneberg<sup>3</sup>, Martin Jädersten<sup>3</sup>, Vladimir Lazarevic<sup>7,8</sup>, Jörg Cammenga<sup>7,8</sup>, Anna Robelius<sup>9</sup>, Lovisa Wennström<sup>10</sup>, Emma Ölander<sup>11</sup>, 笠原 千嗣<sup>12,13</sup>, 平本 展大<sup>14</sup>, 兼村 信宏<sup>15</sup>, 瀬崎 伸夫<sup>16</sup>, 櫻田 麻希<sup>17</sup>, 岩崎 惇<sup>17</sup>, 諫田 淳也<sup>17</sup>, 上田 恭典<sup>18</sup>, 吉原 哲<sup>19</sup>, Tom Erkers<sup>20</sup>, Nona Struyf<sup>20</sup>, 渡辺 裕<sup>21,22</sup>, 本村 公則<sup>1</sup>, 中川 正宏<sup>1</sup>, 佐伯 龍之介<sup>1</sup>, 福島 英人<sup>5</sup>, 岡崎 幸治<sup>1,17</sup>, 森本 俊<sup>1</sup>, 依田 成玄<sup>1</sup>, 奥田 瑠璃花<sup>1,2</sup>, 小松 真太郎<sup>21,22</sup>, Guoxiang Xie<sup>3</sup>, Albin Österroos<sup>9</sup>, 昆 彩奈<sup>1,23,24</sup>, Lanying Zhao<sup>1,2</sup>, 白石 友一<sup>25</sup>, 石川 隆之<sup>14</sup>, 宮野 悟<sup>26,27</sup>, 片山 琴絵<sup>28</sup>, 井元 清哉<sup>28,29</sup>, 松田 秀一<sup>30</sup>, 高折 晃史<sup>17</sup>, 油谷 浩幸<sup>31</sup>, 鈴木 洋<sup>21,32,33,34,35</sup>, Olli Kallioniemi<sup>20</sup>, Gunnar Juliusson<sup>7,8</sup>, Martin Höglund<sup>9</sup>, Sören Lehmann<sup>3,9\*</sup>, 小川 誠司<sup>1,2,36\*</sup>

- 1) 京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学
- 2) 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi)
- 3) Center for Hematology and Regenerative Medicine, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 4) Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden
- 5) 東京大学医科学研究所 附属先端医療研究センター 造血病態制御学分野
- 6) Department of Hematology, Linköping University Hospital, Linköping, Sweden
- 7) Department of Hematology, Oncology and Radiation Physics, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
- 8) Department of Hematology, Stem Cell Center, Department of Laboratory Medicine, Lund University, Lund, Sweden
- 9) Department of Medical Sciences, Hematology, Uppsala University, Uppsala, Sweden
- 10) Department of Hematology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden
- 11) Department of Hematology, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden
- 12) 岐阜市民病院血液内科
- 13) 岐阜薬科大学健康医療薬学研究室
- 14) 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科
- 15) 岐阜大学医学部附属病院血液・感染症内科
- 16) 中国中央病院 血液内科学
- 17) 京都大学大学院医学研究科血液内科学
- 18) 倉敷中央病院血液内科
- 19) 兵庫医科大学血液内科
- 20) Science for Life Laboratory and Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 21) 名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学
- 22) 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
- 23) 東京大学医科学研究所 附属先端医療研究センター 血液・腫瘍生物学分野
- 24) 東京大学医科学研究所 附属幹細胞治療研究センター 幹細胞ゲノム生物学分野
- 25) 国立がん研究センター研究所ゲノム解析基盤開発分野
- 26) 東京科学大学 M&D データ科学センター 統合解析分野

- 27) 東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター
  - 28) 東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター シークエンスデータ情報処理分野
  - 29) 東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター 健康医療インテリジェンス分野
  - 30) 京都大学大学院医学研究科 整形外科学
  - 31) 東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス&メディシン分野
  - 32) 糖鎖生命コア研究所 (iGCORE)
  - 33) One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター
  - 34) 東京大学医科学研究所 癌・細胞増殖部門 生化学・統合がん研究分野
  - 35) 稲盛科学研究機構
  - 36) 近畿大学医学部革新的医学講座
- \* 共同責任著者