Osaka University Knowledge Archive

Title	多発性骨髄腫における新規遺伝子異常の同定と解析
Author(s)	坂田, 麻実子
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 40-42
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15668
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

多発性骨髄腫における新規遺伝子異常の同定と解析

坂田（柳元）麻実子 *

多発性骨髄腫とは，免疫グロブリンを産生することにより液性免疫に重要な役割を果たしている形質細胞と呼ばれる細胞ががん化した病気である。腫瘍細胞が免疫グロブリンを異常に産生し，これが諸臓器に沈着することにより，腎障害などの臓器障害を生じたり骨を溶かすことにより（溶骨）骨折をおこしたり，正常に血液がつくれずに貧血を来したりする。発症は50歳以降に多く，高齢化と共に罹患患者数は増加している。

これまでは多発性骨髄腫患者に有効な治療は十分にはなかった。最近になり，サリドマイドあるいはその誘導体，あるいはボルテゾミブといった新規薬剤が多数開発され，「延命」が次第に可能になったが，これらの新規薬剤の作用機序は必ずしも明らかではなく，「治癒」は難しいことが多い。いわゆる「分子標的療法」，すなわち病気のメカニズムに基づいた治療を開

発することが，多発性骨髄腫を十分に根治するためには最も重要な課題である。

多発性骨髄腫の分子機序については，他の造血器腫瘍と同様，腫瘍特異的な染色体転座による異常融合遺伝子が明らかにされてきた。染色体転座における切断点の解析から，多発性骨髄腫の発症あるいは病態の進展への関与が想定される複数の癌遺伝子が同定されたが，現段階ではいずれも分子標的療法のよいターゲットとはなっていない。一方，転座が関与しない遺伝子の異常については，これまで明らかとなっている遺伝子変異はいずれも頻度が低いか，疾患の進展に伴って2次的に獲得されてきたものが多く，診断や治療の標的になりにくい。

昨今のゲノム医学の目覚ましい進歩により，がんにおけるゲノムの異常を網羅的に解析することが可能になっている。高密度SNPアレイ解析はその一例である。SNPという旗印の有無を指標として，ゲノムの増幅や欠失をきわめて感度よく検出することが可能となり，多数の原因遺伝子が同定されてきた。我々は，同方法で多数のがん遺伝子を同定してきた東京大学がんゲノミクスプロジェクト小川誠司博士らのグループと共同で，筑波大学附属病院で診断，加療された39例の多発性骨髄腫患者および11細胞株のゲノムDNAの解析を行った。同時に臨床データについてはカルテをレビューし，SNPアレイにより見いだされたゲノム異常が予後に与える影響について解析した。

増幅あるいは欠失領域中に一遺伝子のみを含む領域について抽出したところ，10遺伝子領域に増幅，16遺伝子領域に欠失を認めた。欠失を認めた領域のうち5遺伝子領域は他の癌腫で腫瘍抑制遺伝子として報告されていたが，それ以外はこれまで発がんとの関係は十分に解析されていないものであった。中でも *protein tyrosine phosphatase, receptor type D (PTPRD)* については，患者検体2例，細胞株1例で欠失を認めた。多発性骨髄腫は以前よりIL6-STAT3経路が増殖，維持にとって重要であることが報告されている。PTPRDはSTAT3を負に制御する因子であるとの報告があることから，PTPRDの欠失はIL6-STAT3経路の活性化を介して多発性骨髄腫の増殖に寄与している可能性がある。

片親由来ダイソミー(UPD)は，通常両親より1アリルずつ受け継ぐはずが，両アリルともに片親由来となっていることであり，UPDには腫瘍化を促進するような変異が存在する場合がある。22q12.1に欠失およびUPDの集積を認めた。この部位に含まれる遺伝子 *seizure related 6 homolog (mouse)-like (SEZ6L)* 遺伝子全長について変異解析を行ったところ，骨髄腫細胞株11種類中の1種類NOP1においてミスセンス変異を認めた。これは肺がんで先に報告されていたのと同様の変異であった。

多発性骨髄腫の予後については，染色体が増加している場合（hyperdiploid: HD）には，染色体数が正常あるいは正常以下である場合(non-hyperdiploid: NHD)よりも予後良好であることが報告されていた。また1番染色体長腕(1q)の増幅は予後不良因子であることが報告されていた。一方，13番染色体長腕(13q)は腫瘍抑制因子RBをコードする領域を含み，13q欠失は予後不良であるとの報告と予後には関係しないという報告がある。私たちの解析では，NHD，NHDかつ1qの増幅を有する，また13q欠失を認める症例は予後不良であった（$p = 0.039$, $p = 0.049$, $p = 0.013$）。逆に，1 q増幅を有しない症例に限るとNHDは予後に影響せず，またHDに限ると1q増幅は予後には影響しなかった。

本研究成果は現在投稿中である。論文を投稿した段階で多発性骨髄腫の遺伝子異常を次世代シークエンサーにより網羅的に解析したとの報告がなされた。今後は遺伝子異常を調べる際にはSNPアレイによるスクリーニング法から次世代シークエンサーによる直接的な全シークエンスへと移行していくと考えられる。しかしながら，ゲノムの欠失や増幅の全体像を明らかにする，という点ではSNPアレイは引き続き大変に有効な方法である。今後は次世代シークエ

ンサーとSNPアレイを適切に組み合わせ，骨髄腫の病態に迫る発見につなげていくことを祈念する次第である。

謝　辞

本研究は筑波大学医学医療系血液内科千葉滋教授の指導のもとでおこなった。同大学院生鎌田勇平との共同研究である。

高密度SNPアレイについては東京大学がんゲノミクスプロジェクト小川誠司先生，真田昌先生，佐藤愛子先生にお世話になった。細胞株については名古屋市立大学飯田真介先生より提供していただいた。心よりお礼を申し上げる次第である。

＊筑波大学医学医療系血液内科
平成22年度一般学術研究助成金交付者