

多発性骨髄腫の化学療法感受性の予後因子としても 次世代シーケンサーの有用性と臨床応用の可能性の検討

がん研有明病院 血液腫瘍科

副医長 西村 倫子

(共同研究者)

がん研有明病院 血液腫瘍科	部長 畠 清彦
がん研有明病院 血液腫瘍科	部長 照井 康仁
がん研有明病院 血液腫瘍科	副医長 横山 雅大
がん研有明病院 血液腫瘍科	副医長 三嶋 裕子
がん研有明病院 血液腫瘍科	医員 上田 響子
がん研有明病院 血液腫瘍科	医員 新田 英明
癌研究所 化学療法センター	三嶋 雄二

はじめに

多発性骨髄腫は2000年以降の新規薬剤の登場により、治療成績の向上を認めた⁽¹⁾。しかし、多発性骨髄腫という疾患は多様性に富む集団であり、多種多様なCytogenetic abnormalitiesがあることで知られている。初発時と再発時では別クローンが出現したり、以前のクローンが再燃したりと、治療時期により腫瘍細胞の治療感受性に違いがあることが示唆されている⁽²⁾。

これまで我々は、多発性骨髄腫患者の骨髄及び髄外腫瘍の生検検体を用い、FISH、G-bandによるDNAゲノム解析を行ってきたが、さらに次世代シーケンサーを利用したターゲットリシーケンスを行うことで、より詳細な遺伝子変異を検出し、腫瘍細胞のクローンの起源、治療抵抗性について詳細に検討することとした。

結 果

これまでに85例の多発性骨髄腫の患者骨髄検体において、5つの遺伝子転座のFISH解析、G-band解析を行っている。FISH検査では「De1(17p) p53」、「t(4;14) FGFR3-IgH」、「t(14;16) IgH-MAF」、「De1(13q) D13S319」、「t(11;14) BCL1-IgH」の比較的頻度の多い異常を検出することとし、IgHのその他の異常も加えた。FISH検査にていずれかの異常が見られた患者のパーセンテージは、初発で66.1%、再発で61.5%であった。G-bandでの異常は初発が23.7%、再発で30.8%といずれも大きな違いはなかった(図1)。しかし、その中身を解析すると、初

発時と再発時ではFISHでの異常クローンが変化している患者もおり、付加的異常が加わったものは予後の悪い傾向にある。これらの患者検体を次世代シーケンサーでより詳細に解析することで、腫瘍細胞の起源、治療抵抗性について今後も情報が得られるはずである。

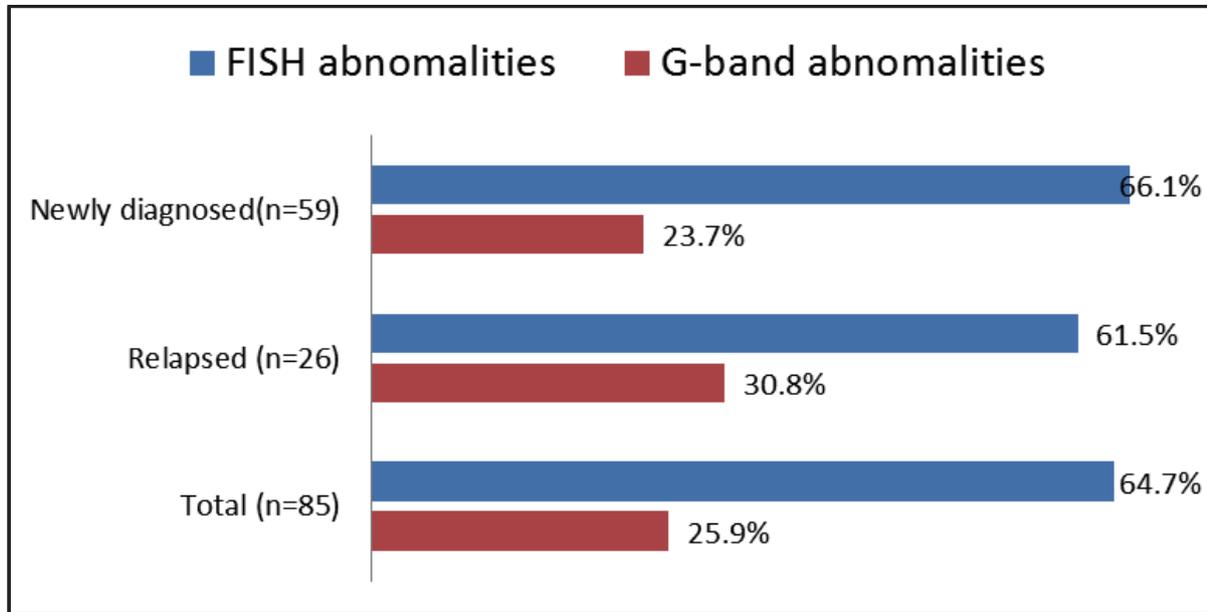


図1 多発性骨髄腫の初発・再発例におけるFISH、G-bandでの異常検出割合

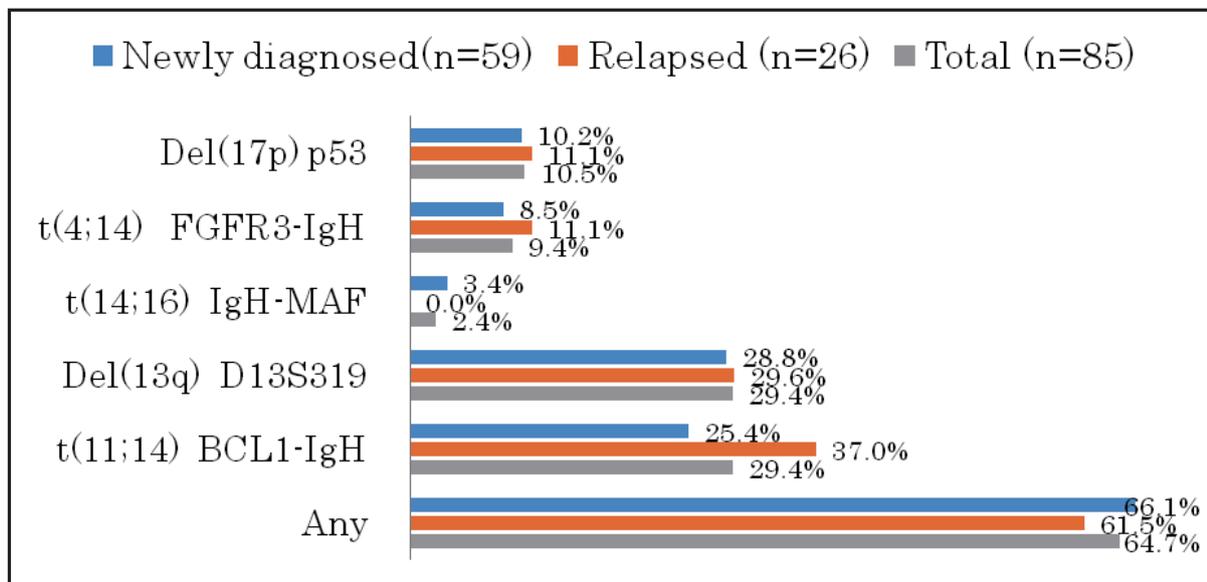


図2 多発性骨髄腫の初発・再発例におけるFISHでの異常検出割合

【NSGのターゲットとなる遺伝子の決定】

下記遺伝子を標的として、以前の保存した検体からと、新たに採取する検体とでシーケンスを行うこととした(表1)。

KRAS	NRAS	TP53	DIS3	FAM46C	BRAF	LRP1B	RB1
ACTG1	CCND1	PTEN	ROBO1	FAT3	EGR1	DIS3	FAM46C
BRAF	LRP1B	RB1	ACTG1	CCND1	PTEN	ROBO1	FAT3
EGR1	CXCR4	BTK	IDH1	IDH2	CD20	CD30	CD38
CCR4	AKT1	AKT2	AKT3	MTOR	RHOA	CRBN	PDCD1
PDL1	CTLA4	PSMB1	PSMB2	PSMB3	PSMB4	PSMB5	PSMB6
PSMB7	PSMB8	PSMB9	PSMB10	KDM1A	KDM1B	KDM2A	KDM2B
KDM3A	KDM3B	JMJD1C	KDM4A	KDM4B	KDM4C	KDM4D	KDM5A
KDM5B	KDM5C	KDM5D	KDM6A	KDM6B	UTY	HDAC1	HDAC2
HDAC3	HDAC4	HDAC5	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9	HDAC10
HDAC11	SIRT1	SIRT2	SIRT3	SIRT4	SIRT5	SIRT6	SIRT7
CXCR1	CXCR2	CXCR3	CXCR4	CXCR5	CXCR6	CCR1	CCR2
CCR3	CCR4	CCR5	CCR6	CCR7	CCR8	CCR9	CCR10
XCR1	CX3CR1						

表1 標的遺伝子リスト

考 察

FISHでの解析結果は、初発時より再発時により治療抵抗性になることを示す証左となる。今後これらの検体で詳細なターゲットリシーケンスを行うことで、治療抵抗性に関連する遺伝子の発現状態が得られることと思われる。

要 約

多発性骨髄腫において、初発時と再発時で遺伝子変異に有意差のある違いが見られた。現在次世代シーケンサーによるより詳細な解析を行っている。

文 献

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Mar 1;111 (5) :2516-20. PubMed PMID: 17975015. Pubmed Central PMCID: 2254544.
2. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Aug 2;120 (5) :1067-76. PubMed PMID: 22498740. Pubmed Central PMCID: 3412330.