

氏名（本籍）	鎌田 勇平（鹿児島県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7039 号		
学位授与年月	平成26年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	多発性骨髄腫患者における Single nucleotide polymorphism genotyping microarray analysis を用いた網羅的ゲノム異常の解析		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	工藤 崇
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	野口 恵美子
副査	筑波大学助教	博士（医学）	齋藤 祥子

論文の内容の要旨

（目的）

多発性骨髄腫は悪性化した形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍である。また、本研究で用いた SNP array は全染色体の増幅・欠失の変化を allele レベルで網羅的かつ詳細に解析することが可能である。多発性骨髄腫における詳細な遺伝子異常を同定するために、より高解像度の SNP array を用いて骨髄腫検体を解析することで、骨髄腫の病態に関わっている新規遺伝子異常を同定すること、さらに、SNP array のデータと患者の臨床情報を同時に統計的解析することで、骨髄腫の予後に影響を与える可能性のある染色体異常を検証することを本研究の目的とした。

（対象と方法）

対象は筑波大学附属病院にて多発性骨髄腫と診断された 39 名の患者の骨髄検体と 11 種類の骨髄腫細胞株を用いた。39 名の患者の臨床情報（血液検査、G-band 法による核型検査、FISH 検査；13q14.3 欠失と 17p13 欠失、全生存期間）は診療記録を後方視的に参照した。それぞれの検体より DNA を抽出し 250k SNP array を行った。Copy Number Analyzer for GeneChips (CNAG) ソフトウェアを用いて全アレル別染色体数の解析を行い、統計的解析には Statistical Product for Service and Solution (SPSS) version 18.0 software を用いて行った。p 値が 0.05 以下のとき有意差があると判断した。

(結果)

22q12.1 に欠失と片親ダイソミー(uniparental disomy ; UPD)が集積している部位を同定し、高倍体型骨髄腫 (HD) においては同部位の異常は予後不良因子であった。また、22q12.1 に位置する seizure related 6 homolog (mouse)-like (*SEZ6L*) 遺伝子の変異解析の結果、骨髄腫細胞株の NOP1 にナンセンス変異を同定できた。さらに、17 遺伝子の単独欠失を同定し、そのうち 5 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子であった。5 つの腫瘍抑制遺伝子のうち、protein tyrosine phosphatase、receptor type D (*PTPRD*) 遺伝子においては 2 人の患者と 1 つの骨髄腫細胞株で単独欠失が同定された。低倍体型骨髄腫 (NHD)、13 番染色体長腕欠失、1 番染色体長腕増幅は予後不良因子であった。($p = 0.039$, $p = 0.049$, $p = 0.013$) しかしながら、NHD であっても 1 番染色体の増幅を伴わない場合は HD の予後と比較し有意差はなかった。

(考察)

骨髄腫において 1 番染色体増幅、NHD は予後不良因子とされているが、本解析では NHD に 1 番染色体長腕増幅が伴わない限りその予後は他の HD と同等である可能性が示された。また、13 番染色体が骨髄腫の予後に与える影響については意見が分かれているが、本解析では 13 番染色体欠失は NHD により多く認められており、このことが影響を与えた可能性が示唆された。

複数の検体において単独欠失が認められた腫瘍抑制因子である *PTPRD* については、骨髄腫細胞の生存と増殖に重要な役割があるインターロイキン 6(IL-6)のシグナル伝達経路の一部である signal transducer and activator of transcription 3 (*STAT3*)の働きを抑制する。このことより *PTPRD* の欠失は骨髄腫の病態に関わっている可能性が考えられた。また、*c-myc* と *PVT1* が含まれていた 8q24 領域の増幅については、骨髄腫を含む B 細胞性悪性腫瘍にて免疫グロブリン領域を含む転座の標的となっており、骨髄腫の進展に関連がある可能性が示唆された。

このように、SNP array による網羅的かつ詳細な染色体解析は、多発性骨髄腫の病態をより基礎的な遺伝子レベルから解明していく上で非常に有用であると思われる。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、染色体解析の手法を用いて多発性骨髄腫の予後因子を明らかにしており、本研究成果は今後多発性骨髄腫の治療法の開発に重要と考えられる。

平成 25 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。