

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「分子プロファイリングによる新規標的の同定を通じた難治がん治療法開発」
(大規模コホートを用いた triple-negative 骨髄増殖性腫瘍のドライバー変異の探索研究)
2. 研究開発代表者： 小松 則夫 (学校法人順天堂 順天堂大学医学部)
3. 研究開発の成果

フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍 (MPN: myeloproliferative neoplasm) は、造血幹細胞あるいは多分化能を有する血球前駆細胞における体細胞変異によって引き起こされると考えられている造血器腫瘍である。MPN 患者の予後は一般に良好であるが、これらの症例はリスクを伴う造血幹細胞移植以外には、現在の薬物治療では治癒は期待できない。さらに、初診時に予後良好と考えられた患者の約 10%が、後に、予後不良の骨髄線維症や急性白血病へと転化する。したがって発症メカニズムの解明と原因分子を標的とする有効な治療戦略の確立が求められている。本研究課題では、新たな治療標的分子の同定を目指し、MPN の中で、既知の 3 つの遺伝子変異の検出されない triple-negative 症例について、腫瘍特異的な体細胞変異を同定することを目的とした。本研究への参加同意の得られた MPN 疑い 1804 症例から、腫瘍細胞を含む末梢血からゲノム DNA を調製し、JAK2 V617F 変異、CALR exon 9 変異、MPL W515K/L 変異の有無を明らかにした。同時に、末梢血からコントロールの正常組織として CD3 陽性細胞を分離、培養し、ゲノム DNA を調製した。さらに、各患者の臨床情報を収集し、WHO2008 診断基準を用いて、上記の 3 つの遺伝子変異の見出されない triple-negative MPN 確定症例を同定した。このうち、正常と腫瘍のゲノム DNA のペアが得られた 50 症例について、次世代シーケンサーを用いて全エクソン配列を決定し、得られた配列情報を元に、腫瘍検体に共通して体細胞変異の見出される遺伝子を 8 個同定した。このうち 1 つの遺伝子については、ドライバー遺伝子変異と共存して腫瘍化を促進する機能が報告されている変異であったことから、解析対象から排除した。残った 7 個の遺伝子について、その変異型遺伝子を培養細胞株に導入し、腫瘍原性の有無について解析を行った。これまでに、7 個の遺伝子のうち、2 個の遺伝子について、その変異型遺伝子に明確な腫瘍原性がないことを明らかにした。さらに、これらの変異について、より多くの患者を対象として、サンガーシーケンス法による解析を行うために必要な条件を設定した。また、これらの変異を有する患者の臨床情報について、JAK2 遺伝子変異などを有する患者と比較を行い、有為な差が認められないことを明らかにした。