

(様式4)

学位論文の内容の要旨

氏名 笠松 哲光 印

(学位論文のタイトル)

Polymorphism of IL-10 receptor β affects the prognosis of multiple myeloma patients treated with thalidomide and/or bortezomib

(IL-10レセプター β 遺伝子多型はサリドマイド、ボルテゾミブ治療多発性骨髄腫患者の予後に影響する)

(学位論文の要旨) **2,000**字程度、**A4**判

[序論] 多発性骨髄腫 (MM) は、自家造血幹細胞移植や新規薬剤が導入され、50%生存期間が3年から5年に改善してきている。しかしながら、ほとんどの患者は早晩化学療法に抵抗性となり、未だ治癒が望めない。骨髄腫細胞はその周囲を取り巻く骨髄微小環境による影響が大きく、骨髄環境内では骨髄間質細胞に接着し、サイトカインのシグナルによって、生存・増殖、さらには薬剤耐性を獲得している。サリドマイドをはじめとした免疫調整薬 (以下、IMiDs) やボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤といった新規薬剤は、直接的殺細胞効果に加え、骨髄微小環境や腫瘍免疫に作用することで抗骨髄腫作用を生じている。

インターロイキン-10 (IL-10) は抗炎症性サイトカインの一つであり、樹状細胞の抗原提示を抑制し、1型ヘルパーT細胞 (Th1) サイトカインの産生を抑制する。一方、IL-10はB細胞の増殖や抗体産生を促進する働きを持ち、骨髄腫細胞の増殖にも関与することが報告されている。IL-10およびIL-10レセプター (IL-10R) の一塩基多型 (SNPs) は、IL-10の産生量やIL-10Rの発現・機能に関与し、様々な疾患との関係が示唆されている。

今回IL-10およびIL-10R遺伝子多型とMMの発症、予後との関係を明らかにするために、IL-10プロモーター多型-592C/Aとレセプター多型IL-10RA I224V、IL-10RB K47Eの解析を行った。

[対象と方法] MMと診断された患者128名と健常者202名を対象とした。IL-10 -592C/A (rs1800872) およびIL-10RA I224V (rs2228055)、IL-10RB K47E (rs2834167) の遺伝子型の決定にはPCR-RFLP法を用いた。MM患者を遺伝子型により2群に分け、ヘモグロビン (Hb)、アルブミン (ALB)、カルシウム (Ca)、 β 2ミクログロブリン (B2M)、International Staging System (ISS) 2または3、骨病変の有無などの臨床背景についても比較した。また、予後の解析にはKaplan-Meier法を用い、Log-rank検定で有意差を算出した。

[結果] 健常者とMM患者における、各SNPsの遺伝子型頻度およびアレル頻度に有意

差は認められなかった。MM患者において遺伝子型により臨床背景を比較したところ、IL-10RA II型の患者はIV/VV型に比べ、有意にHb値が低値を示した（平均値±SD, 9.21±2.46 vs. 10.3±2.33 g/dL, P=0.021）。IL-10 -592C/AおよびIL-10RB K47Eでは、遺伝子型による臨床背景の違いは認められなかった。さらに、IL-10 -592 CA/CC型（高産生型）はAA型（低産生型）の患者に比べ、全生存期間（OS）が有意に短かった（生存中央値, 46.3 M vs. 74.5 M, P=0.047）。また、MM患者のうち、新規薬剤（サリドマイド・ボルテゾミブ）治療を受けた患者（新規薬剤治療群）は従来治療のみをおこなった群（従来治療群）に比べ予後が良好であった（生存中央値, 74.5 M vs. 38.2 M, P=0.021）。そこで、新規薬剤（新規薬剤治療群）において各SNPsの遺伝子型により臨床背景および予後を比較したところ、IL-10 -592 CA/CC型（高産生型）はAA型（低産生型）に比べ、有意にALB値が高かった（平均値±SD, 4.52±0.65 vs. 3.79±0.65 mg/dL, P=0.034）。さらに、IL-10RB EE型（高活性型）がKK/KE型（低活性型）に比べて有意にOSが短かった（生存中央値, 46.3M vs. 78.8M, P=0.015）。

[結語] IL-10およびIL-10R遺伝子多型は、MMの発症には関与しなかったが、MM患者の臨床背景および予後への関与が示唆された。特に、直接的な殺細胞効果以外に腫瘍免疫へ作用する新規薬剤治療群において、IL-10RBの高活性型のEE型は予後不良であり、新規薬剤治療の予後因子としての可能性が示唆された。