

パラメーターと共に JAK2-V617F 変異の臨床的意義について考察する。

P2-27.

原発性マクログロブリン血症では共通の del(20)(q13 → qter) 染色体異常がみられる

(内科学第一)

○北原 俊彦、安藤 恵子、大屋敷一馬
(内科学第一・私立大学戦略的基盤形成支援事業プロジェクト2)

梅津 智宏、小林 千晶

(中央検査部・染色体検査室)

児玉 厚

(医学総合研究所・難病治療研究センター)

大屋敷純子

【緒言】 マクログロブリン血症 (Waldenstrom macroglobulinemia: WM) は単クローン性の IgM を産生するリンパ形質細胞増殖性疾患で、腫瘍細胞の分裂頻度が少ないために限られた細胞遺伝学的知見しか得られていない。我々は del(20q) の WM 症例を経験したことを契機に 20 番染色体長腕(20q) の異常に着目した。

【対象と方法】 1996 年から 2010 年までに東京医科大学病院で経験した WM の 11 例を対象とし、通常の Q-banding による染色体異常の解析に用いられたカルノア固定細胞を用いて、FISH 法による解析を行った。D20S108 orange (20q12) と KBI-40237 green (20qter) プローブによる二重染色を行い、間期核細胞 200 個を蛍光顕微鏡で観察した。

【結果と考察】 FISH 様式により以下の様式が確認された。

2G2R (A パターン): 20q の欠失は確認されない。

2G1R あるいは 2G (B パターン): 20q12 を含む欠失。

2R あるいは 1R (C パターン): 20qter 部分を含む欠失。

A パターンは診断時の 11 例中 7 例、B パターンは 11 例中 3 例、C パターンは 1 例に認め、1 例の del(20)(q11) 症例では B パターンと C パターンを同時に検出した。治療中の 3 例では 2 例に染色体分析で del(20)(q11) を認め、これらは B パターンを示した。これらの症例の欠失部位をマップしたとこ

ろ、パターン B およびパターン C 症例では共通する 20q の染色体切断および欠失の可能性が考えられた。また、両アレルの 20q13 → qter 欠失が観察されたことより、20q13 → qter には癌抑制遺伝子の欠失ではなく、染色体欠失による新規融合遺伝子形成の可能性が示唆された。

P2-28.

悪性リンパ腫寛解期における血清 miR-92a の低下は再発予後因子となる

(内科学第一)

○大屋敷倫代、吉澤成一郎、伊藤 良和

木村 之彦、田内 哲三、後藤 明彦

後藤 守孝、藤本 博昭、岡部 聖一

木口 亨、作田 寿理、安藤 恵子

田中 裕子、大屋敷一馬

(内科学第一・私立大学戦略的基盤形成支援事業プロジェクト2)

梅津 智宏、小林 千晶、浜村 良子

(医学総合研究所・難病治療研究センター)

大屋敷純子

【緒言】 我々は悪性リンパ腫 (NHL) 患者の診断時での血清 miR-92a が著明に低下していることを報告した (第 165 回東京医科大学医学会総会)。そこで、完全寛解の血清 miR-92a 値が再発予後因子となりうるかを統計学的に解析した。

【対象と方法】 診断時の NHL 60 例 (DLBCL: 32 例、FL: 12 例、T-NHL: 16 例)、完全寛解期の NHL で 6 ヶ月以上の観察期間があり、かつ造血幹細胞移植術を思考されていない DLBCL: 34 例および FL: 19 例の血清を用いて検討した。対照は健常人 37 例。血清より total RNA を抽出し qRT-PCR 法にて半定量的に血清 miR-92a を測定し、統計学的に解析した。尚、本研究は東京医大・医学研究倫理委員会 (承認番号 930) の承認を得て行った。

【結果と考察】 診断時 NHL と健常者の血清 miR-92a を ROC (receiver operating characteristic) 曲線より検定したところ、カットオフ値 0.2165 では感度 91.85%、特異度 97.3% であった。以上より、カットオフ値 0.2165 よりも低下しているものを血清 miR-92a 低下群、カットオフ値よりも高い群を正常群と判定した。完全寛解期の DLBCL では血清

miR-92a 低下群では正常群と比べ有意 ($P=0.007$) に再発を認め、オッズ比は 15 (95%CI: 1.486_151.4)。

多変量解析では $P=0.02$ 、オッズ比は 16.323 (95%CI: 1.562_168.725)。FL でも血清 miR-92a 低下群では有意 ($P=0.013$) に再発を認め、オッズ比は 16.67 (95%CI: 1.361_204.2)。以上より完全寛解期の血清 miR-92a 測定は NHL の再発予測因子となることが判明した。

P2-29.

骨髄腫細胞株におけるボルテゾミブとバフィロマイシン A₁ との併用による小胞体ストレス誘導と殺細胞増強効果

—オートファジー、ユビキチン・プロテアソーム系および小胞体ストレスとの相互の関連性からみた効率的な癌細胞死誘導法の検討 (II) —

(医学部四年)

○川口 寛裕

(医学部五年)

大友 理

(生化学)

宮澤 啓介、森谷 昇太、車 暁芳

友田 燐夫

(人体構造学)

内藤 宗和、伊藤 正裕

プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ (BZ) は、難治性骨髄腫 (MM) の治療薬として現在使用されている。IκBα がプロテアソームで分解されることから、これまで BZ の抗腫瘍効果の分子基盤は、NF-κB 活性阻害が想定されてきた。また近年、ユビキチン化されたタンパクが p62/SQSTM1 を介してオートファジーにより選択的に分解される系が明らかとなった (Kirikin V et al. Mol. Cell. 2009)。一方、抗体産生の活発な MM 細胞では常に小胞体ストレス (ER stress) に曝されており、二つのタンパク分解系を阻害することにより、ER stress を介した殺細胞効果の増強が予想される。そこで BZ とオートファジー阻害剤との併用効果の検討を試みた。

BZ 添加培養により、検討した全ての癌細胞株で抗腫瘍効果を認め、特に MM 細胞株 (U266、IM-9) において強い殺細胞効果が観察された。また、BZ は MM 細胞のオートファジーと ER stress を誘

導した。一方、予想に反して BZ は NF-κB の活性化を誘導した。オートファジー阻害作用である ba-filomycin A₁ (BAF) は、BZ の抗腫瘍効果を相乗的に増強し、p62 の蓄積と ER stress を誘導した。ただし、BZ と BAF では CHOP (GADD153)/BiP (GRP78) 発現誘導の kinetics が著しく異なり、BZ では 8 hr 以内で誘導されるのに対して BAF では 48 hr を要した。そこで ER stress 誘導を同期させるために、BAF を 48 hr 先行添加後に BZ 添加を行うと、殺細胞効果はさらに増強した。

これよりオートファジー・リソゾーム系、ユビキチン・プロテアソーム系および ER stress の 3 者間の関連性が強く示唆され、癌治療においてこれらの相互作用をコントロールすることで、より有効な治療効果が得られることが予想される。

P2-30.

子宮体癌 CDDP 耐性株を用いた薬剤感受性に関する基礎的検討

(社会人大学院四年・産科婦人科学)

○三森 麻子

(産科婦人科学)

佐川 泰一、藤東 淳也、伊東 宏絵

井坂 恵一

【目的】 CDDP は婦人科悪性腫瘍における化学療法 of the key drug であるが、子宮体癌では、CDDP 耐性になり易いことが治療上大きな障害となっていると考えられる。一方で CDDP の投与量や投与期間などの違いが、CDDP の耐性獲得能や耐性機構に及ぼす影響も見逃すことはできない。本研究では、同一株より樹立した 3 種の性状の異なる子宮体癌 CDDP 耐性株を用いて子宮体癌に対する薬剤感受性に関する検討を行った。

【方法】 CDDP 耐性株の作成は、当教室にて樹立された子宮体癌細胞株 EI を用いて、CDDP の段階増量法と大量投与法の 2 種類の方法を用いて作成した。次に MTT assay を用いて 1) EI および耐性株の CDDP に対する IC₅₀、2) 他の子宮体癌株および子宮頸癌株、卵巣癌株との比較、3) 各種抗癌剤に対する IC₅₀、4) 抗癌剤の暴露時間、培養期間についての検討、5) 多剤併用療法の効果などについて検討を行った。