

骨髓腫細胞で検出される遺伝子変異の臨床的意義 (JSCT-MM05 付随研究)

The clinical significance of gene mutations to be detected in myeloma cells included in the JSCT-MM05 study

角南 一貴 1)、松本 守生 2)、佐分利 能生 3)、玉木 茂久 4)、島崎 千尋 5)、名和 由一郎 6)、上田 恭典 7)、村山 徹 8)、長藤 宏司 9)、福田 隆浩 10)、赤司 浩一 11)、米本 孝二 12)、野島 正寛 13)、石田 禎夫 14)、飯田 真介 15)、原田 実根 16)17)

- 1)岡山医療センター 血液内科
- 2)西群馬病院 血液内科
- 3)大分県立病院 血液内科
- 4)伊勢赤十字病院 血液・感染症内科
- 5)社会保険京都病院 血液内科
- 6)愛媛県立中央病院 血液腫瘍内科
- 7)倉敷中央病院 血液内科・血液治療センター
- 8)兵庫県立がんセンター 血液内科
- 9)久留米大学病院 血液・腫瘍内科
- 10)国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
- 11)九州大学病院 血液・腫瘍内科
- 12)久留米大学 バイオ統計センター
- 13)札幌医科大学医学部 公衆衛生学
- 14)札幌医科大学 第一内科
- 15)名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学
- 16)唐津東松浦医師会
- 17)Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

- 1) National Hospital Organization Okayama Medical Center Department of Hematology,
- 2) Nishigunma National Hospital Department of Hematology
- 3) Oita Prefectural Hospital Department of Hematology
- 4) Ise Red Cross Hospital Department of Internal Medicine
- 5) Social Insurance Kyoto Hospital Department of Hematology
- 6) Ehime Prefectural Central Hospital Division of Hematology
- 7) Kurashiki Central Hospital Department of Haematology/Oncology・Transfusion and Haemapheresis Center
- 8) Hyogo Cancer Center Department of Hematology
- 9) Kurume University School of Medicine Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine
- 10) National Cancer Center Hospital Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division
- 11) Kyusyu University Hospital Department of Hematology and Oncology
- 12) Kurume University Biostatistics Center
- 13) Sapporo Medical University School of Medicine Department of Public Health
- 14) Sapporo Medical University Hospital First Department of Internal Medicine
- 15) Nagoya City University School of Medical Sciences Department of Medical Oncology and Immunology
- 16) Karatsu Higashimatsuura Medical Association
- 17)Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

【目的】多発性骨髄腫に対する tandem auto-PBSCT と auto/mini-allo SCT を比較した多施設共同試験に登録された症例のうち、付随研究参加の同意が得られた症例に、診断時骨髄腫細胞における遺伝子変異と臨床的予後の相関を検討した。

【方法】年齢 15-64 歳、ISS:stageII~III、PS:0~3 を対象とした。VAD 療法を 2~4 コース実施し、cyclophosphamide と G-CSF で末梢血幹細胞採取を行い、第 1 回 auto-PBSCT を実施した。その後 HLA 一致血縁ドナーの有無で、tandem-auto 群と、auto/mini-allo 群に割り付けした。付随研究では、診断時骨髄腫細胞に対し、遺伝子発現プロファイルおよび DNA メチル化異常を検索した。

【結果】18 施設から 46 例が付随研究に登録された。年齢中央値 58 歳、3 年 PFS 33.2%、3 年 OS 78.9%であった。連続値の因子(MUM1,c-MYC,LINE-1,Satellite alpha,AluYb8,AluYa5,BNIP3、p16,DAPK1)は ROC 解析でカットオフ値を算出し、CCND1,FGFR3,c-MAF,MAFB は、発現の有無別に解析を行った。単変量解析の結果、MAFB (HR=2.523;p=0.044)、LINE-1 (HR=3.104;p=0.006) に有意差が認められた。さらに複数の因子を組み合わせ、FGFR3 + MAFB(PFS:p=0.008,OS : p=0.008),FGFR3 + c-MAF + MAFB(PFS:p=0.018,OS:p=0.041),LINE-1+BNIP3(PFS:p=0.001,OS:p=0.025),LINE-1+AluYa5+BNIP3(PFS:p=0.001,OS:p=0.044)に有意差が認められた。

【結語】遺伝子発現プロファイル、DNA メチル化異常を対象とした解析結果より、単独因子としての MAFB と LINE-1、また複合因子として数種類の遺伝子の組み合わせが予後予測因子として有益であるものと推察された。今後の課題として、候補因子を対象としたリスクモデルの構築および、構築したリスクモデルの予後推定能に関する検討が必要であるものと考えられた。