

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域血液内科学分野 氏名 立田 卓登
指導教授氏名	福田眞作
論文審査担当者	主 査 水上浩哉 副 査 萱場広之 副 査 中村和彦
(論文題目) Expression, mutation, and methylation of CRBN-pathway genes at pre- and post-lenalidomide treatment in multiple myeloma (多発性骨髄腫におけるレナリドミド療法前後の CRBN 関連遺伝子発現、変異、メチル化の解析)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>多発性骨髄腫 (MM) の治療薬であるレナリドミド (Len) の治療標的はユビキチンリガーゼ複合体の基質アダプターであるセレブロン (CRBN) である。Len との結合により MM の病態形成に関与する転写因子 IKZF1、IKZF3、核輸送タンパク質 KPNA2 などがユビキチン化され分解される。既報では CRBN や IKZF1/3 のタンパク量や mRNA 発現量が Len の治療効果に影響することが報告されているが、CRBN 関連遺伝子の発現と MM の予後については未だ明らかになっていない。申請者らは 48 症例の MM を用いて、CRBN 関連遺伝子の mRNA 発現、DNA 変異、メチル化と Len、デキサメサゾン併用 (Ld) 療法の治療効果に対する関係性を検討し、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CRBN 関連遺伝子の mRNA 発現レベルは最良効果、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) と有意な関連は認めなかった。</li> <li>2. IKZF1 / CRBN mRNA 発現比は Ld 療法反応群 (n = 32) よりも抵抗群 (n = 15) で有意に低かった (P = 0.01)。</li> <li>3. KPNA2 / CRBN 比が高い患者は、低い患者と比較して PFS および OS が有意に短かった (P = 0.01)。</li> <li>4. IKZF1 と KPNA2 の発現には有意な負の相関が認められた。</li> <li>5. Ld 療法後検体を用いた DNA 変異解析では TP53 と IKZF3 の体細胞変異をそれぞれ 2 検体と 1 検体で認めたが、治療反応に対する有意な相関はみられなかった。</li> <li>6. Ld 療法後検体では CRBN プロモーターのメチル化は検出されなかった。</li> </ol> <p>以上から、低 IKZF1 / CRBN 比と高 KPNA2 / CRBN 比が Ld 療法の予後不良を予測することが示された。IKZF1 と KPNA2 は MM においては、それぞれが異なるドライバー遺伝子として働いている可能性が推察された。</p> <p>本論文は、MM における CRBN 経路の遺伝子発現に焦点をあて、複数の遺伝子発現比が MM の予後、Ld 療法の治療反応性と密接に関連していることを証明し、CRBN 経路が Ld 療法の治療反応性を決定する機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Cancer Science (2020 年 2 月受理)