

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高リスク骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析

研究分担者 千葉 滋 筑波大学医学医療系 教授

研究要旨

登録が進んでいる臨床試験「高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与方法に関する臨床第 Ⅲ 相試験 – 検体集積事業に基づく遺伝子解析研究を含む – JALSG MDS212 study および厚生労働科学研究費補助金による検体集積事業との合同研究 – JALSG MDS212 Study (MDS212) - 」(以下 JALSG MDS212) の計画作成にあたり、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付等について構築したシステムを用いて試験が順調にスタートした。また、京都大学・小川誠司教授らと共同で、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析研究を推進し、多数のコヒーシン複合体蛋白をコードする遺伝子に変異が集積していることを見出した。

A. 研究目的

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付について構築したシステムを用いて上記臨床試験を開始する。また、骨髄異形成症候群における遺伝子変異解析を推進する。

B. 研究方法

民間企業として選択された三菱化学メディエンスとの協議を進め、検体収集の流れとその後の検体の流れについて検討し、試験スタート後は問題点を抽出する。また、過去に骨髄異形成症候群サンプルを用いて行われた全エクソン解析結果を再検討し、新たに変異が集積する遺伝子を同定する。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行う。

C. 研究結果

三菱化学メディエンスと協議を重ねて検体の流

れを確定し、臨床試験をスタートした。検体収集、調整・保存、付随研究施行施設へのサンプル送付はいずれも概ね順調に進んだ。一部検体量が不足していたケースでは、その都度適切な保存方法等を三菱化学メディエンスに指示することで、問題なく進んだ。一方、骨髄異形成症候群の遺伝子解析では、18/224（8%）でコヒーシン複合体構成要素の遺伝子に遺伝子変異が生じていることを見出した。これらの遺伝子変異は相互排他的に生じていた。

D. 考察

JALSG MDS212 試験において、民間企業を利用した検体収集、サンプル調整とその保存、付随研究施行施設へのサンプル送付は順調に進むことが証明された。骨髄異形成症候群でコヒーシン複合体構成要素遺伝子に排他的に遺伝子異常が生じていたことから、コヒーシン複合体が骨髄異形成症候群で重要な役割を演じていることが示唆された。また、本複合体構成要素の2つ以上に障害が生じると、細胞が生存できないことが示唆された。

E. 結論

臨床試験に付随する検体収集と解析において、民間企業を利用した検体収集システムが機能することが確認された。骨髓異形成症候群の8%で、コヒーシン複合体構成要素遺伝子に相互排他的に遺伝子異常が生じていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 46(2):171-175, 2014

(2) Sakamoto T, Obara N, Kurita N, Sakata-Yanagimoto M, Nishikii H, Yokoyama Y, Suzukawa K, Hasegawa Y, Chiba S. Effectiveness and safety of rabbit anti-thymocyte globulin in Japanese patients with aplastic anemia. *Int J Hematol* 98(3):319-322, 2013

(3) Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Okuno Y, Bando M, Nakato R, Ishikawa S, Sato-Otsubo A, Nagae G, Nishimoto A, Haferlach C, Nowak D, Sato Y, Alpermann T, Nagasaki M, Shimamura T, Tanaka H, Chiba K, Yamamoto R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Nakamaki T, Ishiyama K, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Chiba S, Mori H, Nakauchi H, Koefler HP, Aburatani H, Haferlach T, Shirahige K, Miyano S, Ogawa S. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 45(10):1232-1237, 2013

2. 学会発表

(1) Hideki Makishima, Thomas LaFramboise, Bartlomiej P Przychodzen, Kenichi Yoshida, Matthew Ruffalo, Inés Gómez-Seguí, Holleh D Husseinadeh, Yuichi Shiraishi, Masashi Sanada, Yasunobu Nagata, Yusuke Sato, Aiko Sato-Otsubo, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Tsuyoshi Nakamaki, Wolf-Karsten Hofmann, Shuichi Miyawaki, Lee-Yung Shih, Shigeru Chiba, Satoru Miyano, Naoko Hosono, Chantana Polprasert, Swapna Thota, Brittney Dienes, Kathryn M Guinta, Yogen Sauntharajah, Mikkael A. Sekeres, Seishi Ogawa, Jaroslaw P. Maciejewski. Clinical “MUTATOME” Of Myelodysplastic Syndrome; Comparison To Primary Acute Myelogenous Leukemia. The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA

(2) Naoshi Obara, Shigeru Chiba, Kohei Hosokawa, Chiharu Sugimori, Masaki Yamamoto, Hideyoshi Noji, Yuji Yonemura, Yoshihiko Nakamura, Kiyoshi Ando, Tatsuya Kawaguchi, Tsutomu Shichishima, Haruhiko Ninomiya, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura, Shinji Nakao. Baseline Assessment Of GPI-Anchored Protein Deficient Blood Cells In Patients With Bone Marrow Failure (The OPTIMA study). The American Society of Hematology 55th Annual Meeting and Exposition, 2013/12/7-10, New Orleans, LA, USA

(3) Tatsuhiro Sakamoto, Naoshi Obara, Masanori Seki, Naoki Kurita, Yasuhisa Yokoyama, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kazumi Suzukawa, Yuiichi Hasegawa, Shigeru Chiba. Impact of cyclosporine A on renal function under the combined use of deferasirox. 第75回日本血液学会学術集会, 2013/10/11-13, 札幌

(4) 榎並輝和, 坂田(柳元)麻実子, 浅部幸紹, 三宅康行, 世良田聡, 仲 哲治, 武藤秀治, 錦井秀和, 横山泰久, 小原 直, 鈴川和己, 千葉 滋.

TET2 は O-linked N-acetylglucosamine Transferase
と結合し、その機能を制御する. 第 72 回日本癌学
会学術総会, 2013/10/3-5, 横浜

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

Ｔ細胞リンパ腫の検出方法(特願 2013-96582)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし