

13. PARP1 V762A 多型は骨髄異形成症候群の白血病化と関連する

後藤 七海¹, 齋藤 貴之¹, 栗田 真彩¹
 石原 領¹, 大圃 真純¹, 金井 敬海¹
 村上 有希¹, 村田 圭祐¹, 渡辺 早貴¹
 井野 瑠美¹, 北村 裕也¹, 本間 和貴¹,
 高橋 範行¹, 笠松 哲光¹, 半田 寛²
 村上 博和¹

(1 群馬大院・保・生体情報検査科学)

(2 群馬大医・附属病院・血液内科)

【背景と目的】 PARP 1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1) は、アポトーシスや DNA 修復などさまざまな細胞内イベントに関与する蛋白である。種々の悪性腫瘍において高発現していることが分かっているほか、PARP 阻害剤が乳癌等の新規治療薬に用いられるなど、治療標的としての側面もある。骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞の遺伝子異常により、血球分化に異常をきたし、汎血球減少や芽球の増加がみられる腫瘍性疾患である。本研究では、MDS の発症および病態における PARP 1 の関連を明らかにするために、PARP 1 V762A 多型と MDS 患者の臨床像との関係性を解析した。**【材料と方法】** MDS 患者 116 名 (年齢中央値: 65.0 歳 (17~105 歳), (男女比: 77/35)) を対象とし、対照の健常者は 202 名である。遺伝子多型の決定は PCR-RFLP 法を用いて行った。統計解析は SPSS (version 23) を用いた。なお本研究は群馬大学 IRB の承認済みである (#770)。**【結果】** PARP 1 V762A 多型において健常者と MDS 患者の遺伝子型分布に有意差は見られなかった。一方、臨床背景との比較では、non-AA 型 (高活性) において、輸血有の患者が有意に多く ($p=0.02$)、白血病化した患者も有意に多かった ($p=0.04$)。更に、non-AA 型 (高活性) の患者では、PFS (progression free survival) が有意に短縮しており (non-AA vs. AA=136months vs. 228months, $p=0.006$)、多変量解析においても既知の予後因子と共に、PFS を短縮させる因子として non-AA 型 (高活性) が抽出された ($p=0.02$, HR=7.41, 95% CI=1.31-42.0)。**【考察と結語】** PARP 1 V762A 多型が MDS の白血病化の予測因子となることが示唆された。このことから、PARP 1 が MDS の悪性度、さらには白血病の発症ならび進展に関与しうる可能性が示唆された。

14. Epithelioid glioblastoma とその前駆病変における分子遺伝学的解析

中島 希¹, 信澤 純人¹, 中田 聡^{1,2}
 山崎 達弥¹, 松村 望¹, 平戸 純子³
 横尾 英明¹

(1 群馬大院・医・病態病理学)

(2 群馬大医・附属病院・脳神経外科)

(3 群馬大医・附属病院・病理部)

【背景と目的】 Epithelioid glioblastoma (E-GBM) は

glioblastoma の稀な亜型で、若年者に好発する高悪性度の神経膠腫である。組織学的に円形の epithelioid cell を特徴とし、くも膜下腔への進展や血管への浸潤傾向から髄液播種や頭蓋外転移を起こしやすく、平均生存期間は 6ヶ月程度とされる。分子遺伝学的には BRAF V600E 変異を約半数の症例で認める。E-GBM は 1 次性発生とされているが、先行病変から 2 次性に発生したものや、前駆病変と考えられる低悪性度領域を伴う症例が少数報告されている。このような 2 次性発生と考えられる E-GBM とその低悪性度領域について病理組織学および分子遺伝学的に検索し、E-GBM への進展のメカニズムを明らかにする。**【材料と方法】** 先行病変の既往を有する 1 例と、共存する低異型度領域を有する 9 例を含む、14 例の E-GBM を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片から E-GBM 領域と低異型度領域それぞれ DNA を採取し、グリオーマで頻度の高い IDH1/2, BRAF V600E, TERT promoter, H3F3A, CDKN2A/B, ODZ 3 遺伝子について DNA direct シークエンス法, FISH 法, MLPA 法, array CGH 法を用いて解析した。**【結果】** 14 例の E-GBM のうち 13 例で BRAF V600E 変異を、10 例で TERT promoter 変異を、11 例で CDKN2A/B 変異を認めた。これらの遺伝子変異を同時に持つものが 7 例あり、共存する低異型度領域にも高率に同変異が認められた。Array CGH の結果では、低異型度領域と E-GBM 領域の遺伝子変異は共通し、さらに E-GBM 領域では ODZ3 などの低異型度領域にはない遺伝子変異が認められた。IDH1/2 および H3F3A 変異はいずれの領域にも認めなかった。**【考察と結語】** E-GBM およびその前駆病変に BRAF V600E, TERT promoter, CDKN2A/B 変異が高率に認められ、これらの変異を有する低異型度グリオーマは E-GBM へ進展する可能性が示唆された。低異型度領域を持たない E-GBM にも同様の遺伝子変異を認めたことから、E-GBM の多くは 2 次性に発生する可能性が考えられた。

15. 成人小脳 high grade glioma における histone H3 K27M 変異の検討

中田 聡^{1,2}, 信澤 純人¹, 大澤 匡²
 堀口 桂志², 平戸 純子³, 好本 裕平²
 横尾 英明¹

(1 群馬大院・医・病態病理学)

(2 群馬大医・附属病院・脳神経外科)

(3 群馬大医・附属病院・病理部)

【背景と目的】 成人の high-grade glioma (HGG) が小脳に発生することは稀であり (約 3.4%)、その分子遺伝学的背景は十分な検討が成されてきていない。小児を対象とした大規模研究では、一部の小脳 HGG に histone H3 K27M 変異が発生することが示されてきたが、成人でこの変異を有する症例がどれほど存在するのか、またその症例はどういった特徴を示すのか、不明なままであった。今回、自験例