

多発性骨髄腫の分子病態

花村 一郎¹, 飯田 真介², 谷脇 雅史³

多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) は、形質細胞性の腫瘍で、複数のがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化により発症・進展する。MM 分子病態としては免疫グロブリン領域 (immunoglobulin: *IG*) 転座によるがん遺伝子の活性化が重要であるが、病態形成にはさらに多くの遺伝子・染色体異常のほか、エピジェネティック変化、micro RNA、骨髄微小環境などが複雑に関与している。近年、次世代シーケンサー (next generation sequencing technology; NGS) による全ゲノムシーケンス (whole genome sequencing; WGS) が可能となり、MM において想定以上に多くのゲノム変異があることが判明した。WGS により、タンパクホメオスタシスやヒストン修飾などに関連した遺伝子群に変異があることや、患者個体内におけるゲノム変異の不均一性、*IG* 転座発生時期などが明らかとなった。また NGS により患者個々の詳細なゲノム異常の同定が可能となり、現在盛んに行われている新規分子標的薬の開発とあわせて、MM 個別化治療の試みはますます広がるものと思われる。MM 分子病態の解明やその理解に基づいた治療戦略の検討・考案は、治療成績向上におおいに貢献できる。本稿では主に、MM における代表的な染色体異常やそれらの生物学的臨床的意義、NGS から得られた知見などについて概説する。

Key words: 多発性骨髄腫, 分子病態, ゲノム異常, ゲノムワイド関連解析

1. はじめに

MM は、複数の遺伝子異常の蓄積により発症・進展する形質細胞性腫瘍である^{1,2)}。MM 発症には免疫グロブリン領域 (immunoglobulin: *IG*) 転座による *CCND* 群や大 *MAF* 群、*FGFR3*, *MMSET* などの活性化が、進展にはさらなるゲノム異常の蓄積に加え、DNA メチル化やヒストン修飾といったエピジェネティック変化が関与していると考えられている。

近年開発された NGS によりゲノムワイド関連解析 (genome wide association analysis; GWAS) が可能となり、多くのがん種でゲノム異常の詳細が明らかになりつつある。MM においても、GWAS により、新規のゲノム異常が *RAS* や *CCND*, *TP53*, NF- κ B 経路遺伝子など従来からのがん関連遺伝子において見つかったほか、RNA プロセッシングやタンパク翻訳、小胞体ストレス反応、ヒストン修飾などに関連した遺伝子など、それまで十分に検討されていなかった遺伝子においても高頻度に見つかった。また NGS により、患者個体内におけるゲノム異常の不均一性や、

一部の症例で *IG* 転座が pro-B 細胞段階で生じていること、*DNTB* や *DNMT3A* などにおける SNP (single nucleotide polymorphism) が MM 発生に関連していることなどが明らかになった³⁻⁵⁾。GWAS から発見された MM における *BRAF* 変異は、治験段階ではあるが治療標的としてすでに臨床利用されている。

GWAS は、個々の分子病態の解析に有用であるため、早々の臨床利用が期待されるが、今のところ臨床検体におけるゲノム異常の検出には、FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法が広く用いられている。FISH 法により、特定の *IG* 転座や、*del13q* や *del17p*, *1q21* 増多などの染色体領域コピー数変化 (copy number abnormality; CNA) が検出可能で、予後予測などに利用されている。MM において、CNA は *IG* 転座と並ぶ代表的な染色体異常であるが、CNA をきたす染色体領域は広く、患者間で大きく異なっているため、同じ染色体領域の CNA であっても、その分子病態は均一でない。またゲノム異常は、micro RNA などの non-coding RNA 発現量変化を通して MM 病態に関与していることも想定されている。

本稿では MM 分子病態として、*IG* 転座により活性化される遺伝子群や代表的な CNA など NGS 開発以前に検討されてきた異常に加え、NGS による解析から得られた最近の知見についても概説する。

2. MM 細胞の腫瘍起源と MGUS

大半の MM 細胞の起源は、post-germinal center (GC) B-cell 由来で long-lived plasma cell への分化が規定された “plasmablast” (= PB: 形質芽球) であるとされる。MM

受付: 2013 年 3 月 27 日, 受理: 2013 年 4 月 15 日

¹ 愛知医科大学 血液内科

² 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

³ 京都府立医科大学 血液腫瘍内科

Corresponding author: 花村 一郎

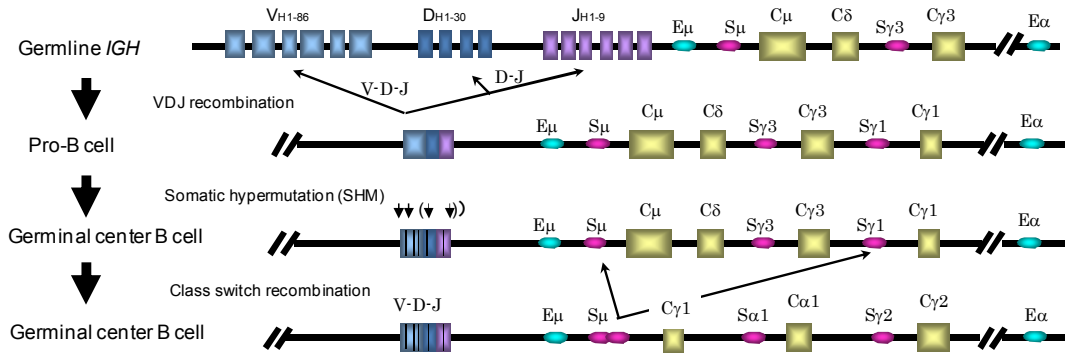
〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1

愛知医科大学 血液内科

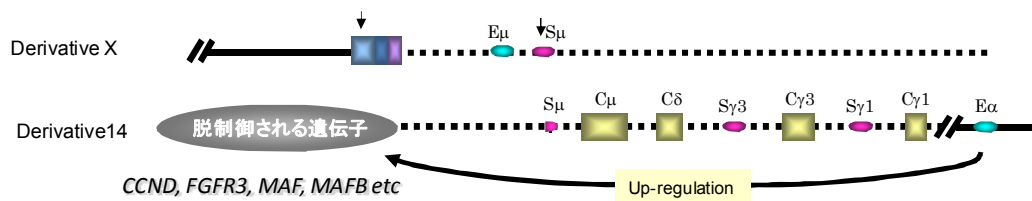
TEL: 0561-62-3311, FAX: 0561-63-3401

E-mail: hanamura@aichi-med-u.ac.jp

A) IGHの生理的再構成



B) MM細胞におけるIG転座によるがん遺伝子の脱制御



C) MMにおける代表的なIG転座と、それぞれが生じる時期

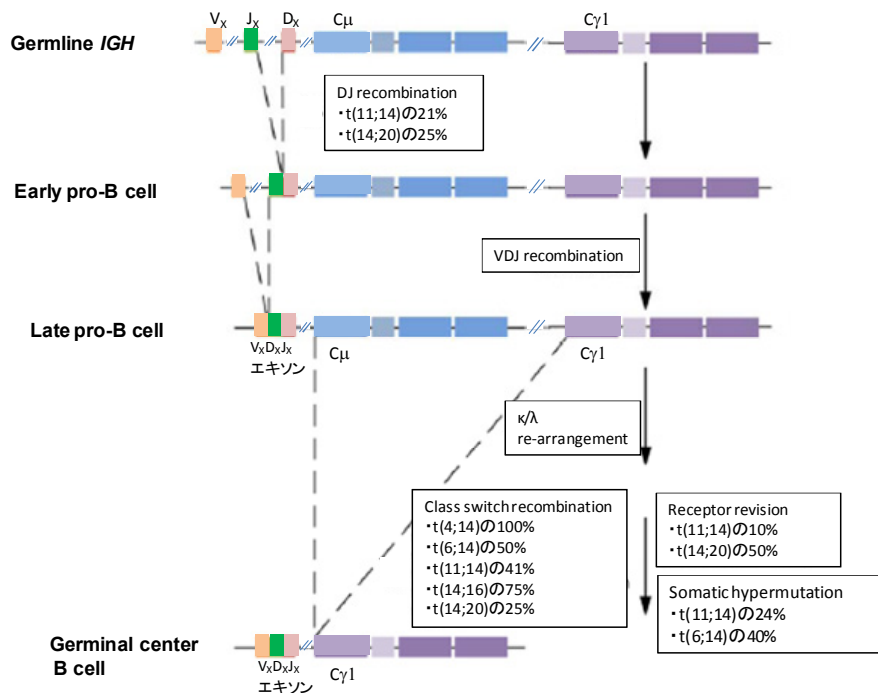


図 1 免疫グロブリン重鎖遺伝子の A) 生理的再構成と B) MM 細胞における IGH 転座によるがん遺伝子の脱制御, C) MM における代表的な IGH 転座と、それぞれが生じる時期。A) B 細胞の分化・成熟過程において IGH 領域では、VDJ 再構成、体細胞超変異 (somatic hypermutation; SHM)、クラススイッチと極めて不安定である。↓は SHM の起こりうる箇所。B) 大半の MM 細胞ではスイッチ領域または SHM 部位で IGH 転座が生じる。通常は転座の結果、IGH に近接する遺伝子は、IGH3' エンハンサー α (= Eα) により恒常的に活性化される。C) MM における代表的な 5 つの IGH 転座、t(4;14)、t(6;14)、t(11;14)、t(14;16)、t(14;20) の発生時期とその頻度。NGS による IGH 領域および相手染色体領域の詳細な転座切断点の解析により同定した。t(11;14) や t(14;20) は 2-3 割の症例でプロ B 細胞で転座が生じていた。また t(4;14) では検討した全ての症例が、クラススイッチに関連した転座であった。C) は、文献 7 より引用改変。

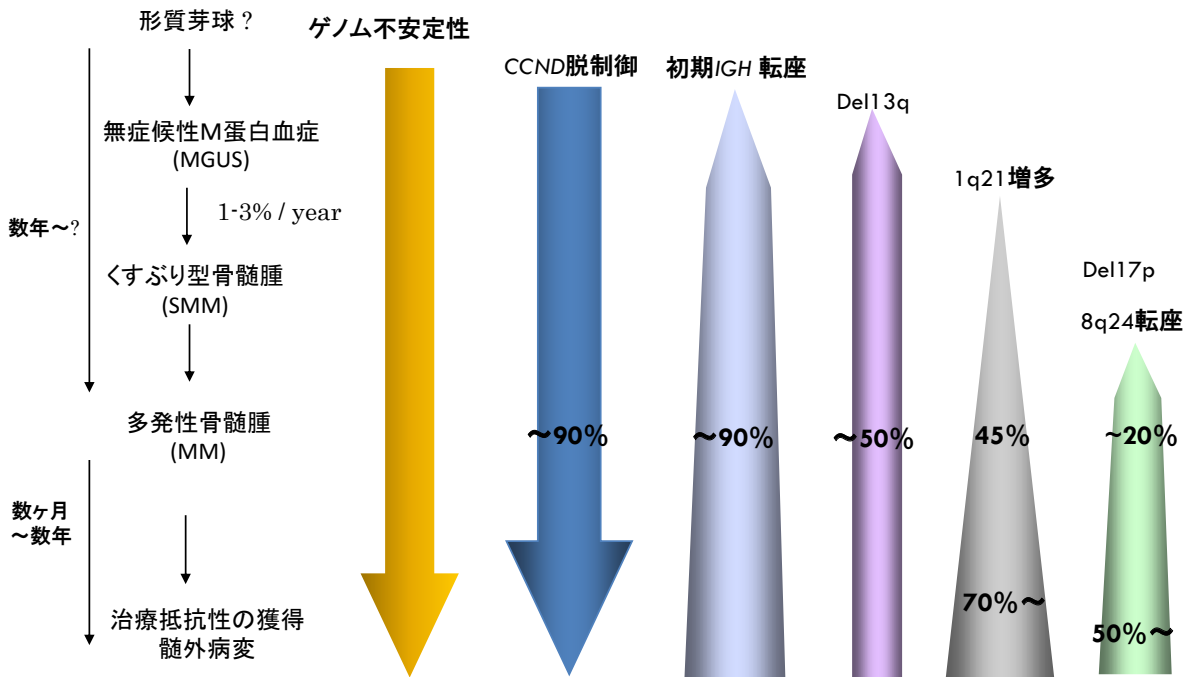


図2 MM 進展過程における代表的染色体異常の検出頻度。MM 細胞ではゲノム不安定性を背景に、ほぼ全ての細胞で *CCND* 脱制御と、*IGH* 転座または高二倍体を認める。Del13q や 1q21 コピー数増多, del17p は主に PB 腫瘍化後に生じ, MM 進展や薬剤耐性と関連していると思われる。

における異常な *IGH* 転座のほとんどは GC における体細胞超突然変異 (somatic hypermutation; SHM) やクラススイッチ (class switch recombination; CSR) に伴って生じると想定されてきたが⁶⁾ (図1), 最近の NSG を用いた解析から, MM における異常な *IGH* 転座のうち t(11;14) や t(14;20) の約 2 割は骨髄の pro-B cell における DJ 再構成に伴って生じることが示された⁷⁾ (図1)。臨床的には, 腫瘍化した PB (= MM 細胞) は徐々に数を増し, MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) の状態となり, さらに進展した場合に症候性 MM となる。MGUS とは, 血清中に M タンパクを認めるが他に病的所見がない状態で, 通常は免疫グロブリン産生性の B リンパ球や形質細胞の腫瘍性増殖によっておこり, 高齢者においては比較的高頻度に認められる病態である。米国メイヨークリニックの Kyle らが行っている, ミネソタ州オルムステッド群における住民調査結果によれば, MGUS 罹患率は, 50 歳代で約 3%, 70 歳代で約 5%, 85 歳以上では約 8% と年齢上昇に伴い増加する⁸⁾。また反対に MGUS は, 約 1%/年のリスクで MM に進展するとされ, MM の前がん病態とされている。

MGUS と MM とは, MM 細胞の多寡や, MM 細胞増多に由来する臓器症状の有無により区別される。MM で認められる遺伝子・染色体異常のほとんどは MGUS においても認められるが, MM で認められる MM 細胞の方がより複数の異常を蓄積している可能性はある。*CCND* の異所性発現や免疫グロブリン遺伝子転座, 染色体異数性などは MGUS の時から高頻度で認められるが, 染色体 8q24

転座や del17p, 1q21 増多, RAS の活性化変異などは, MGUS よりも MM 初診時, さらに初診時よりも再発時において, より高頻度に検出される (図2)。病状進展に伴う異常頻度の上昇は, 新たな染色体・遺伝子異常の付加が病状進展をもたらす場合, もともと存在していた染色体・遺伝子異常を有するサブクローンが病状進展とともに優位に増殖し顕在化してくる場合, さらにそれらが複合した場合があると思われる^{2,9)} (図3)。

3. MM で認められる代表的な染色体・遺伝子異常

MM 細胞は, 染色体 (領域) の付加や増幅, 欠失, 転座など極めて複雑で多彩な染色体異常を有し, その大半はゲノム不安定性の結果生じた比較的病的意義の乏しい異常であると思われる。生じた異常のうち, 生存に適し増殖力のあるものが MM 細胞で蓄積し, 個体内で dominant になっていくと考えられる¹⁰⁾。MM における多彩な染色体異常のうち *IGH* の座位する染色体 14q32 の転座が最も recurrent な異常であることが, 西田や谷脇らによって明らかにされ^{11,12)}, 以後 *IGH* 転座により脱制御されるがん遺伝子などの単離・同定が行われた¹³⁻²⁰⁾。MM で認められるゲノム異常は多岐にわたるが, ほぼ全ての MM 細胞において, *IGH* 転座または高二倍体 (= hyperdiploid; HD) が, また *CCND1*, 2 または 3 遺伝子の mutual かつ alternative な異所性過剰発現が認められることから^{21,22)}, これらの異常は PB の腫瘍化に必須であろうと考えられている。MM におけるゲノム不安定性の原因は明らかではないが, 最近,

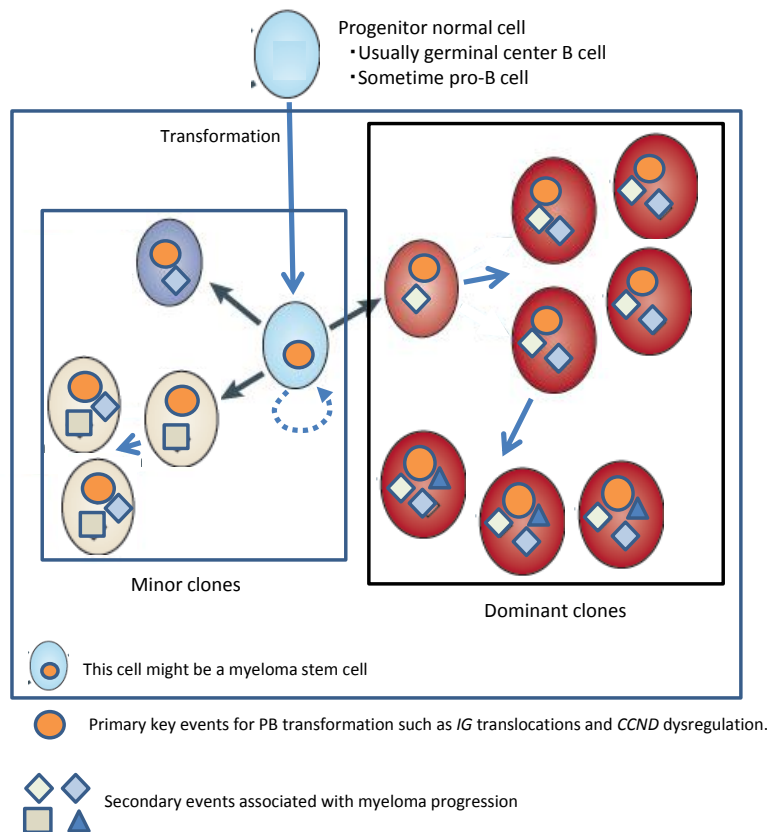


図3 MM患者内で想定される、ゲノム異常の多様性と、クローン拡大。MM細胞はゲノム不安定性を背景に発症進展する。MM発症後のゲノム異常は多岐にわたり、これら異常は同一患者内において全MM細胞に同時に生じるのではなく、それぞれのMM細胞で別々のタイミングで生じる。MM細胞は、新たに有した異常に応じて新たな形質を獲得し、適宜増殖する。

樹状細胞との接触下で誘導された *AID* 発現が、MMのゲノム不安定性に関与していることが報告されている²³⁾。

3-1. *IG* 領域との転座による、がん遺伝子の脱制御

ヒトB細胞の分化過程において *IG* 領域は、V(D)J再構成、可変領域の体細胞超変異、クラススイッチ再構成と常に“不安定”であり、B細胞性腫瘍では *IG* 領域に関連した染色体転座を認めることが多い(図1)。MMにおいても *IG* 転座の結果、*IG* エンハンサー近傍に位置することになったがん遺伝子の恒常的な活性化は、MM発生・増悪の主要な機序の一つと考えられている⁶⁾。ヒトの *IG* には、*IGH* (染色体14q32)のほか、*IGL-λ* (22q11)や *IGL-κ* (2p11)があるが、MMにおける *IG* 転座は *IGH* 領域での転座が8割以上を占め、*IGL-λ* 領域の転座は1-2割、*IGL-κ* 領域での転座は極めて稀である。またMMにおける *IG* 領域の転座切断点はスイッチ領域に認めることが多く、転座の結果 *IG* 近傍に位置することになったがん原遺伝子は、強力な *IG* エンハンサーにより恒常的に活性化する(図1)。MMにおける代表的な *IG* 転座核型およびそれにより脱制御される遺伝子を表1に示した。

以下にMMにおける代表的 *IG* 転座と、標的遺伝子およびそれらの意義について示す。

表1

転座核型 / 染色体異常	脱制御される遺伝子	未治療MMにおける頻度
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i>	15-20%
t(12;14)(p13;q32)	<i>CCND2</i>	< 1%
t(6;14)(p21;q32)	<i>CCND3</i>	3-4%
t(4;14)(p16;q32)	<i>MMSET and/or FGFR3</i>	15-20%
t(14;16)(q32;q23)	<i>MAF</i>	4-5%
t(14;20)(q32;q11)	<i>MAFB</i>	2-3%
t(8;14)(q24.3;q32)	<i>MAFA</i>	< 1%
t(14;17)(q32;q21)	<i>NIK</i>	< 1%
t(6;14)(p25;q32)	<i>MUM1/IRF4</i>	< 5%
t(1;14)(q21;q32)	<i>IRTA2</i>	1-2%?
t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC, PVT1</i>	10-20%
≥ 1 <i>IGH</i> translocation		70-90%
≥ 2 <i>IGH</i> translocations		5-10%

3-1-1. t(11;14)(q13;q32) *CCND1*¹³⁾, t(12;14)(p13;q32) *CCND2*²⁰⁾, t(6;14)(p21;q32) *CCND3*¹⁹⁾

IG 転座による *CCND1* ~ 3 の恒常的高発現は、Cdk4, 6の活性化を通してRb蛋白リン酸化し、細胞周期の調節異常や腫瘍化に関連していると考えられる。t(11;14)での

転座切断点の多くは *CCND1* のセントロメア側 1 Kb ~ 300 kb であるが、一部は *CCND1* のセントロメア側に位置する *MYEOV* よりもさらにセントロメア側にある場合がある。いずれの場合も *CCND1* の活性化が生じる。T(11;14) 症例群では、同転座を有さない群と比較して、CD20 発現、リンパ形質細胞様の細胞形態、低分泌型およびλ鎖型を高頻度に認める。また軽鎖アミロイドーシスの 35-50% 以上、IgM MM 患者の 90% 以上は t(11;14) 陽性である。t(11;14) を有する MM は、従来治療においてもまた新規治療においても予後良好であるとされる²¹⁾。

3-1-2. t(4;14)(p16;q32) *FGFR3* and/or *IGH-MMSET*^{14,16)}

t(4;14)(p16;q32) における *IG* 領域の切断点はスイッチ領域に、4p16 領域の切断点は *MMSET* 内のテロメア側に認められる。4p16 の転座切断点は、短腕テロメア端から約 2 Mb のところにあるため、G-band 法によって本転座部位を同定することは困難である (cryptic 転座)。 *FGFR3* は *MMSET* のセントロメア側約 60 kb ~ に位置しており、本転座の結果、*IGH 3'* エンハンサー α に近接し異所性発現する。しかしながら本転座を有している MM の約 3 割では *FGFR3* の乗った der¹⁴⁾ が消失するなどの理由により、*FGFR3* 発現が認められない²⁴⁾。また本転座により *IGH-MMSET* キメラ transcript が形成されるとともに、*MMSET* は *IGH* エンハンサー μ の作用によって過剰発現する。当初 t(4;14)(p16;q32) においては、一種のがん遺伝子である *FGFR3* の異所性発現と活性化変異が病態形成に重要であろうとされたが¹⁴⁾、前述のとおり本転座を有する MM のうち約 1/3 は *FGFR3* 発現がなく、また実際の *FGFR3* 活性化変異の出現頻度は低い²⁵⁾。一方でヒストンメチル基転移酵素である *MMSET* は、本転座を有する MM 患者全てで過剰発現していることや²²⁾、*MMSET* ノックアウトモデルで細胞接着能の変化や腫瘍増殖能の低下が²⁶⁾、*MMSET* 活性化モデルで DNA 修復能亢進が示唆される²⁷⁾などしており、MM 病態には *FGFR3* よりも、*MMSET* の方が寄与していると考えている。本転座群では、IgA 型、λ鎖型、13 番染色体欠失をより高頻度に認める。また本転座群は従来治療においては寛解期間が短く予後不良とされていたが、bortezomib などの新規薬剤により治療予後が改善される可能性が示唆されている。

3-1-3. t(14;16)(q32;q23) *MAF*¹⁷⁾, t(8;14)(q24;q32) *MAFA*²⁰⁾, t(14;20)(q32;q11) *MAFB*¹⁸⁾

これらの転座により、*MAF*、*MAFA*、*MAFB* といった大 *MAF* 群の異所性発現が生じる。転写因子である大 *MAF* 群は、特異的プロモーター配列である MARE (Maf recognition element) 配列を介して *CCND2* や *integrin $\beta 7$* 、*ARK5* などを直接転写レベルで活性化する^{28,29)}。大 *MAF* 群の異所性発現は、これらの *MAF* 下流遺伝子群の活性化をもたらす MM 病態形成に関与している。筆者らは、t(14;20)(q32;q11) により脱制御される遺伝子が *MAFB* であ

ることや、また *MAF* 過剰発現により生じた *ARK5* 活性化は特に IGF-1 (= insulin-like growth factor 1) 存在下で MM 細胞の浸潤能を増強することを報告した^{18,29)}。t(14;16) での 16 番染色体における転座切断点は *MAF* の 1Mb セントロメア側にある *WWOX* 内に認められ、本転座により *MAF* の活性化とともに *WWOX* の失活がもたらされる。また筆者らの検討では、*MAFB* 異所性過剰発現の頻度は未治療 MM 症例では 2-3% 程度 (420 例中 12 例) であるのに対して、細胞株では約 20% (36 株中 7 株) と高いため、*MAFB* 発現は MM 進展および骨髄非依存増殖と関連している可能性がある。さらに t(14;20) において 20q11 の転座切断点は、*MAFB* から 2Mb 近く離れている場合があることや¹⁸⁾、*MAFB* 領域の転座相手は検討した 5 株中 2 株において *IG* 以外であることは、*IG* エンハンサーの作用範囲や *MAFB* 転座病態を考える上で興味深い。*MAFB* または *MAF* 高発現群は、米国アーカンソーで実施された Total Therapy2 (TT2: auto-transplant $\times 2$ +/- thalidomide @未治療 MM) 治療において予後不良であった²²⁾。また最近では、英国のグループから t(14;20) 群は予後不良であることが報告されている³⁰⁾。*MAFA* 脱制御は、筆者らが米アーカンソーの TT2 検体の GEP (gene expression profiling) データから類推し最終的には FISH や real time RT-PCR にて同定したが、その異常頻度は 300 例近く検討した中で 2 例と極めて稀であった²⁰⁾。*MAFA* は、*MYC* のテロメア側約 16Mb のところに座位しているが、G-band 像が得られた場合に *MYC* 転座と区別できるかどうかは不明である²⁰⁾。

3-1-4. t(6;14)(p25;q32) *IRF4 (MUM1)*¹⁵⁾

本転座は t(4;14)(p16;q32) 同様、cryptic 転座であったが、1997 年に飯田らにより、本転座の結果 6p25 に位置する *IRF4 (MUM1)* の脱制御が起こることが報告された¹⁵⁾。*IRF4* はテロメア端から約 400 kb に位置していた。*IRF4* は、正常形質細胞や本転座を有さない MM 細胞においても高発現しており、本転座により *IRF4* 転写レベルがより高まるものと思われる。*IRF4* は、主にリンパ球活性化や造血細胞の分化過程において重要な働きをする転写因子で、特に B リンパ球の形質細胞への最終分化過程において *IRF4* 発現は必須である。また *IRF4* 発現は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の活性化 B 細胞タイプのマーカーとして知られている³¹⁾。*IRF4* 発現の MM における病的意義は長らく不明であったが、2008 年に、NIH の Staudt らは、*IRF4* は MM 細胞生存に関連した非常に多くの遺伝子の発現調整に関与し、MM 細胞生存は *IRF4* 発現に強く依存していることを報告した³²⁾。MM 細胞では全遺伝子のうち 30% 程度が発現していると考えられているが、彼らは全遺伝子のうち約 10% をスクリーニングし、発現抑制により細胞増殖を低下させる遺伝子として *IRF4* をピックアップした。shRNA により MM 細胞の *IRF4* 発現を抑制するとほぼ全ての MM 細胞株が死滅することや、*FGFR3* や

MMSET, MAFなどを発現抑制してもMM細胞株が死滅しないことから、IRF4発現はMM細胞の“Achilles' heel”であるとしている。またIRF4はMM細胞においてMYCの発現を亢進し、MYCはIRF4の発現を亢進するため両者は“positive autoregulatory feedback loop”を形成しているうえ、IRF4はIRF4自身の発現も亢進し“positive autoregulation”を形成していることも示した。また最近では、IMiDsであるレナリドマイドの抗MM効果はセレブロンを介したIRF4発現抑制によってもたらされる可能性を示唆する報告もあり、治療標的としてのIRF4の意義が高まりつつある³³⁾。

3-1-5. t(8;14)(q24;q32) MYC, PVT1

本転座によりMYC過剰発現がおこるとされる³⁴⁾。本転座はcomplexな転座型をとることが多く、新規MM患者において10-20%で認められるが、病状進展に伴い出現頻度は上昇し、MM細胞株では70-90%程度に認められる²¹⁾。したがって本転座は進展に関連した異常と考えられている。MYCは細胞増殖や代謝などに関わる転写因子で、代表的ながん遺伝子の一つであり、本転座を有さないMM細胞においても高発現している場合が多い。本転座の結果生じると想定されている、さらなるMYC発現亢進は、IRF4との間で認められる“positive autoregulatory feedback loop”を介して、悪性化や進展に関連している可能性がある³²⁾。MMにおける8q24領域の脱制御遺伝子として、MYCが議論されることが多いが、筆者らはMYCのテロメア側約60 kbに位置するPVT1にも着目している。名越らは、t(8;13)(q24;q14)を有するMM細胞株AMU-MM1から新規キメラ遺伝子PVT1-NBEAを、またde(16)t(16;22)ins(16;8)(q23;q24)を有するRPMI8226株からPVT1-WWOXを同定するとともに、MMにおける8q24転座の約6割がPVT1内で生じていることを報告した³⁵⁾。PVT1の転座相手領域は13q14や16q23のみでなく、4p16, 6q25, 14q32, 19p13, 20q11など多岐にわたっており、MMにおけるIG転座相手と共通の染色体領域であることも興味深い。PVT1は全長約200 kbにわたるnon-protein coding遺伝子で、micro RNAをはじめとするいくつかのnon-coding RNAsにより機能すると考えられているが、PVT1の産物やその機能などについてはまだ十分には解明されていない。またこれらのPVT1キメラ産物がMM病態に与える影響についても今のところ不明である。さらに興味深いことに肺がんにおいてもPVT1-CHD7キメラ遺伝子が同定されており、各種がんにおいても8q24転座の何割かは、MYC異常では無くPVT1とのキメラなどである可能性がある。今後、8q24異常については新たな展開も予想される。

3-1-6. その他IG転座に関連した染色体・遺伝子異常

t(1;14)(p21;q32)によりIRTA2が、t(14;17)(q32;q21)によりNIKが脱制御される^{36,37)}(表1)。MMにおいてNIKはIGH転座のみでなく、IGL λ 領域との転座や遺伝子増幅

により過剰発現しており、NF- κ B経路活性化に関与している³⁷⁾。またIG転座は、そのエンハンサー領域がトランスポゾンのように転座する場合があります、転座の結果IGエンハンサー近傍に位置することになったがん原遺伝子を活性化する場合や³⁸⁾、反対にIG領域が遺伝子内に転座・挿入することで遺伝子不活化を引き起こす場合もある³⁹⁾。MMにおいて未同定のIG転座の相手遺伝子は、それぞれ1-2%以下と稀なものが多いと思われるが、それらによって引き起こされる異常は、最終的にはIG-NIK転座の場合のようにMM細胞の生存や増殖に重要なpathwayに収斂されるものが多いのではないかと想像している。

3-2. CCNDの脱制御

米アーカンソーのShaughnessyや、伊ミラノのNeriらは、未治療MM患者のGEPから、ほぼ全てのMM患者検体で、CCND1~3のいずれか一つが、健常人由来形質細胞と比較して有意に高いレベルで発現していることを見出した^{22,40)}。CCND1はt(11;14)(q13;q32)またはCCND1領域の遺伝子増幅により、CCND2は大MAF群の異所性発現による転写活性化やt(12;14)(p13;q32)により、またCCND3はt(6;14)(p21;q32)によって活性化される。CCND2はMMSET群においても過剰発現しているが、その機序については十分には解明されていない。TT2治療群において、CCND1やCCND3脱制御群は予後良好であることや²²⁾、CCND2脱制御群であってもMAF, MAFBまたはMMSETの異所性過剰発現を欠く患者群は予後良好である⁴¹⁾ことなどから、CCND異所性発現はPB腫瘍化には必須かもしれないが、予後不良因子ではないと想像している。

3-3. 染色体異数性 (aneuploidy)

G-band法やFISH法、CGH法、DNA content解析結果から、ほとんどのMM細胞はaneuploidyを有していることが判明している。Aneuploidyは染色体数によって大きく高二倍体(hyperdiploid: HD)と低二倍体(non-hyperdiploid: n-HD)に分類される²¹⁾。Aneuploidyは細胞分裂時の染色体の分配異常や、転座の結果染色体が不安定となり染色体の消失が起こることなどによって生じると思われるが、HD群と比べてn-HD群では、IG転座を有する頻度が高い(>85% vs <30%)など、ploidyがMM病態を規定する可能性があることは興味深い。またこのploidyカテゴリーはMMの病状の進行に従って変化しないことや、ほとんどのMM細胞株はn-HDであることなどもploidyが特定の病態を規定しているとする仮説を支持している。IG転座を有さないMMはHDであることが多いため、MM発症にはIG転座かHDが重要であろうと考えられている。HD群はn-HD群と比べて、比較的予後良好で、高齢者、男性および骨病変を有する頻度が高い傾向にある。MMにおいてaneuploidyを引き起こす特定の異常は不明である。

3-4. MM における代表的な CNA

3-4-1. 13 番染色体長腕欠失

13 番染色体長腕欠失 (deletion of chromosome 13q: del13q) は未治療 MM の約 50% で認められ、そのうちの約 8 割はモノソミー、2 割は内部欠失であるとされている²¹⁾。Del13q は染色体 13q14 領域を probe にした間期核 FISH で検討されることが多い。本異常は大 *MAF* 群や *MMSET* 脱制御群では比較的早期に、*CCND1* 脱制御群では比較的後期に生じる異常ではないかと想定されている⁴²⁾。Del13q は、n-HD や t(4;14) 群において高頻度に認められ、通常は予後不良マーカーとされる。しかしながら新規治療薬を用いた治療において del13q は、t(4;14) や del17p, ampl1q21 などとともに多変量で解析を行うと、有意な予後不良因子とはならない場合が多い。染色体 13q14 は、有名ながん抑制遺伝子 *Rb* が座位しており、慢性リンパ性白血球病などでも良く検討された領域で、MM においても最も古典的な染色体異常の一つである。そのため古くから 13q における責任遺伝子の探索が行われてきたが、同定されていない。Del13q MM では haploinsufficiency による *Rb* 発現低下や、本領域に座位する micro RNA の発現低下が病態に関与しているとする報告もある⁴³⁾。

3-4-2. 17 番染色体短腕欠失

17 番染色体短腕欠失 (deletion of chromosome 17p: del17p) は、未治療 MM の 10-15% で認められ、現時点では最も予後に影響を与える染色体異常の一つである⁴⁴⁾。Del17p を有する群は、OS 不良、急激な病勢、高頻度に認められる髄外病変や高 Ca 血症、自家移植による超大量療法後の寛解期間が短いこと、中枢神経浸潤の頻度が高いことなどが示されている。つまり本異常を有する場合は、自然経過、治療予後とも不良である²¹⁾。染色体 17p13 には、最も有名ながん抑制遺伝子である *TP53* が座位していることから、MM においても del17p と *TP53* の変異や発現レベルとを関連付けた報告は多い。*TP53* 活性の低下はゲノム不安定性をさらに増し、細胞増殖や治療抵抗性クローンの増大や発生につながり、del17p 患者病態と合致するが、*TP53* 以外の異常が病態形成に関与している可能性はある。また一部の MM において 17p に座位している miR-192, miR-199, miR-215 の発現低下が *MDM2* 発現を増加させ、その結果 *TP53* の機能をさらに抑制しているとする報告がある⁴⁵⁾。

3-4-3. 1 番染色体長腕増多

CGH の結果からは、未治療 MM 患者の約 4 割で 1p のセントロメア付近のゲノムコピー数は低下し、約 4 割で 1q のセントロメア付近のゲノムコピー数は増多している⁴⁶⁾。筆者らは、米国アーカンソーの TT2 登録患者において、1q21 領域 3 コピー以上 (= 1q21 増多) は未治療 MM の 45% で認められ、独立した予後不良因子であることを報告した⁹⁾。また 1q21 増多は再発例でより高頻度に認め

くすぶり型 MM (smoldering MM: SMM) から症候性 MM への進展と相関した。さらに同一患者においても、全 MM 細胞に対する 1q21 増多 MM 細胞比率や、MM 細胞における 1q21 コピー数は、再発時に有意に増加していたため、本領域コピー数の増加は病状進展や薬剤耐性と関連していると思われた⁹⁾。1q21 コピー数は、大半の MM 症例において、1q 末端領域のコピー数よりも増加しており、1q21 増多と 1 番染色体長腕増多とは同義ではない。また米国メイヨークリニックからの報告で、1q21 領域と同時に 1 番染色体セントロメアを probe に用いて FISH を行い、1q21 増多の有無や、1q21 に座位する *CKS1B* の mRNA 発現レベルを変数として予後検討を行った報告があるが、1q21 増多そのものの予後解析を検討した報告ではない。最近では 1q21 増多は、IFM や MRC, HOVON など TT2 以外の臨床試験においても、予後不良因子であることが示されている^{30,44,47)}。1q21 増多の候補遺伝子として *CKS1B* や *PDZK1*, *BCL9*, *MUC1* などが、1p 欠失の候補遺伝子として *FAM46C* や *CDKN2C* などが着目されている。

患者検体で、del 13q や del 17p, 1q21 増多などを検討する場合、cIg FISH 法や純化 CD138 細胞を用いて MM 細胞を特異的に観察できる手法を用いることが好ましい。また陽性 or 陰性の cutpoint は、cIgFISH 法や CD138 で純化した骨髄細胞における、異常細胞割合 20% 以上としている場合が多いが、より強い予後相関を示すために cutpoint を異常細胞割合 60-80% 以上と高めに設定しているものもあり注意が必要である。従来治療において予後不良とされていた t(4;14) や del13q などは、ボルテゾミブやレナリドマイド投与により治療予後の改善が示されつつあるが、17p13 欠失群や 1q21 高コピー群 (4 コピー以上) では、今のところ新規薬剤によっても予後不良である。また TT2 において 1q21 増多群ではサリドマイド投与により予後悪化傾向にあることや⁹⁾、英国 MRC の Myeloma IX 試験におけるサブ解析では、いわゆる予後不良染色体群 (*MMEST* や大 *MAF* 転座群, 1q21 増多, del17p) において、サリドマイド投与群の OS は、サリドマイド非投与群の OS と比較して有意に劣っており⁴⁸⁾、これらの染色体異常の有無はサリドマイド投与の際の一つの判断材料になりうる。

4. その他の異常

4-1. NF- κ B 経路活性化

NF- κ B は転写因子として働くタンパク複合体で、その標的遺伝子はサイトカインや接着因子など多岐にわたる。NF- κ B 活性化は、自然免疫や炎症反応、抗アポトーシス (classical 経路)、抗原特異的免疫や B 細胞の分化成熟 (alternative 経路) などに関連し、正常形質細胞においても認められる。NF- κ B 活性化は、従来から重要な MM 病態メカニズムの一つであるとされていたが⁴⁹⁾、Staudt らは 400 例以上の MM 患者検体の GEP を用いて大半の MM

表 2

Initiation		Progression	
遺伝的多型	Primary events	Secondary events	
2p <i>DNMT3a</i> <i>DTNB</i>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一次性 <i>IG</i> 転座 t(4;14) t(11;14) t(14;16) etc ・ 高二倍体など ploidy category の決定 	CNA および候補遺伝子	
3p <i>ULK4</i> <i>TRAK1</i>		Deletion	Gain/amplification
7p <i>DNAH11</i> <i>CDCA7L</i>		1p <i>CDKN2C, FAM46C</i> etc 6q 8p 11q <i>BIRC2/BIRC3</i> 13 <i>RBI, DIS3</i> 14q <i>TRAF3</i> 16q <i>WFOX, CYLD</i> 17p <i>TP53</i>	1q <i>CKS1B</i> etc 12p <i>LTBR</i> 17q <i>NIK</i>
遺伝子変異およびそれらが関わる生理機能			
<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞周期 (G1/S) <i>CCND1, CDKN2C, RBI, CDKN2A</i> ・ 細胞増殖 <i>N/K-RAS, BRAF, MYC</i> ・ 抗アポトーシス ・ NF-κB 経路活性化 <i>TRAF, CYLD, IκB</i> etc ・ 形質細胞分化 <i>XBPI, BLIMP, IRF4</i> ・ DNA 修復 <i>TP53, MRE11, PARP</i> ・ RNA エディッティング <i>DIS3, FAM46C, LRRK2</i> ・ エピジェネティック修飾 <i>UTX, MLL, MMSET, HOXA9, KDM6B</i> 			
エピジェネティック変化			
<ul style="list-style-type: none"> ・ Global hypomethylation (MGUS to MM) ・ Gene specific hypermethylation (MM to PCL) <i>CDH1, hMLH1</i> etc 			
<ul style="list-style-type: none"> ・ 宿主免疫システム, MM 細胞代謝, 薬剤 ADME etc の変化 			

CNA; copy number abnormalities, PCL; plasma cell leukemia, ADME; absorption, distribution, metabolism and excretion.
文献 2 より引用改変

で NF- κ B 活性化していること, また複数種類のゲノム異常により NF- κ B 活性化が生じていることを報告した³⁷⁾。NF- κ B 活性化患者では, 経路活性的に働く NIK や CD40 などの活性化変異や, 経路抑制的に働く *TRAF3*, *CYLD*, *BIRC2/3* などの不活化変異が生じていた。しかしながら全ての MM 患者の NF- κ B 活性化機序がこのようなゲノム変異により生じているわけではない。NF- κ B 経路は正常形質細胞でも活性化しているが, ゲノム異常などを通して恒常的に活性化されることにより MM 細胞生存能がさらに強固になるものと推測されている。

4-2. RAS の活性化変異や p16^{INK4A} の不活化

MM での *RAS* 変異は *N-/K-RAS* の codon12, 13, 61 領域の点変異で, 新規 MM の 30-50% で認められる⁵⁰⁾。プロモーター領域のメチル化などによる *p16* の不活化は新規 MM の 30-50% 前後で認められる⁵¹⁾。MM では, エピジェネティック変化は, 病初期よりも進行期, 患者検体よりも細胞株で高頻度に認められる。TP53 の不活化は, MGUS よりも未治療 MM, 未治療 MM よりも細胞株において高頻度に認められる傾向にあり, 進展に関わる遺伝子異常と考えられている⁵²⁾。ゲノム不安定性増大に伴って TP53 不活化変化が生じると思われるが, TP53 不活化自体がさらにゲノム不安定性を増大しているとも考えられる。

4-3. NGS を用いたゲノムシーケンス解析から判明した異常

米ボストンの Golub らのグループは, 38 例の MM 患者検体を用いて, 同一患者由来の MM 細胞と末梢血リンパ球のゲノム DNA またはエクソン配列をペアで比較し, MM における GWAS を行った³⁾。彼らの報告によれば, MM 細胞における変異は, 1Mb あたり約 3 個 (1 患者あたり約 7,500 個) で, 遺伝子領域でより少なく, 遺伝子内では翻訳領域でより少なかった。1 サンプルあたりの non-synonymous 変異はおおよそ 35 個で, これは急性白血病での検出頻度 (~8 個) よりは高いが, 肺がんなどのそれ (~540 個) よりは低かった。Non-synonymous 変異が比較的高頻度に検出された遺伝子は, 既知のがん関連遺伝子である *NRAS*, *KRAS* や *CCND1*, *TP53* のほか, *FAM46C*, *DIS3*, *PNRC1*, *ALOX12B*, *HLA-A*, *MAGED1* であった。約 4 割の患者で, *DIS3* や *FAM46C*, *LRRK2* など RNA プロセッシングやタンパク翻訳, 小胞体ストレス反応など, タンパクのホメオスタシスに関連するとされる遺伝子に変異を認めた。また *BTRC* や *CARD11*, *CYLD* など NF- κ B 活性化に関わる遺伝子群や, ヒストン修飾に関わる *MLL* や *UTX*, *MMSET* などの遺伝子群, 血液凝固に関連した遺伝子群のほか, 従来は変異がないと考えられていた *IRF4* やその標的遺伝子である *PRDMI* においても変異が

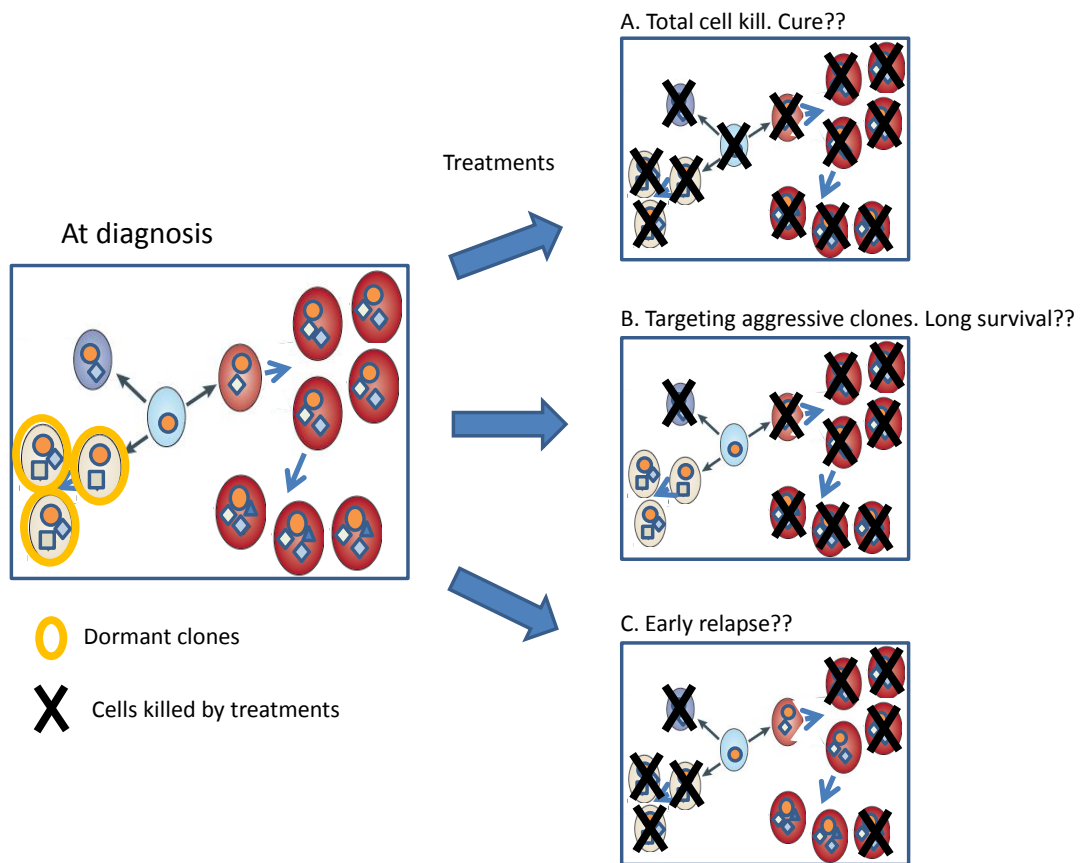


図4 MM細胞におけるゲノム異常の多様性と治療戦略。同一患者内においても、MM細胞によって有している異常の種類が異なっており、この違いは治療反応性の違いにつながりうる。MM治療戦略において、想定されるMM幹細胞まで含めた全MM細胞の死滅を目指す方法(A)と、aggressive cloneのみを標的にして、いわばMGUSやSMMの状態に戻すことを目指す方法(B)があるとされる。Aggressive cloneの大半が、耐性であれば早期再発などに至る(C)。

認められた。さらに *BCL6* の 5'UTR や第1イントロン、*BCL7A* のプロモーター領域やイントロンなど非翻訳領域においても変異が認められた。また約4%の患者で *BRAF* 変異が認められ、このようなMMでは、メラノーマですでに使用されている *BRAF* 阻害剤が有益である可能性があるとしている。また英MorganらはNGSを用いた解析からMMにおいて、*CCND1* の特定のSNP (c.870G > A) が t(11;14)(q13;q32) と有意に相関していること報告している⁵³⁾。また彼らは、前述のとおり患者検体を用いて *IG* 転座切断点を転座相手側とともに詳細にシーケンスし、t(11;14)の20%、t(14;20)の25%は D_{H-JH} 再構成に伴って生じていることを示し、このような *IG* 転座はGCよりも前の分化段階である pro-B細胞で生じていることを証明した⁷⁾。このことは以前から想定されていたが、十分には証明されていなかった。その他、NGSは、患者特異的 *IGH* などの微小残存病変の検出にも優れており⁵⁴⁾、NGSの応用範囲は極めて広い。

5. おわりに

MMゲノム異常解析は、2000年前後からのゲノムプロ

ジェクトによるゲノムDNA塩基配列の同定・公表により大幅に進んだが、2000年代後半に登場したNGSによって猛烈に進んでいる。患者個々の全ゲノム塩基配列を minor clone に至るまで解読できるということは、かつては "science fiction" であった。本稿では、MM分子病態として *IG* 転座やCNAに比較的項目を割いたが、今後はNGSから判明した異常分子の機序などが多く加わるものと思われる(表2)。NGSによりMM分子病態の益々の解明とともに、患者個々での詳細な分子異常の同定が可能となるため、治療標的分子の同定や、個別化治療が進むことが予想される。またそのためには多くの分子標的の中から、実際の臨床で有効かつ安全に使用できるものを選定する作業が重要である。また同時に、全てのMM細胞を殺して治癒を目指すことだけでなく、治療により症候性MMからMGUSやSMMの状態に戻し、良い状態での長期生存を目指す治療戦略も重要である(図4)。従来の研究成果に加え、GWASなどから得られた新知見をあわせ、比較的患者非特異的に作用する抗MM薬に、患者個々で活性化しているシグナル経路を阻害する薬剤を上手く併用することで、MM治療成績がますます改善していくことを期待している。

文 献

- 1) Iida S, Ueda R. Multistep tumorigenesis of multiple myeloma: Its molecular delineation. *Int J Hematol.* 2003; 77: 207-12.
- 2) Morgan GJ, Kaiser MF. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 342-9.
- 3) Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011; 471(7339): 467-72.
- 4) Walker BA, Wardell CP, Melchor L, Hulkki S, Potter NE, Johnson DC, et al. Intraclonal heterogeneity and distinct molecular mechanisms characterize the development of t(4;14) and t(11;14) myeloma. *Blood.* 2012; 120(5): 1077-86.
- 5) Broderick P, Chubb D, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, Lloyd A, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet.* 2011; 44(1): 58-61.
- 6) Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 177-92.
- 7) Walker BA, Wardell CP, Johnson DC, Kaiser MF, Begum DB, Dahir NB, et al. Characterization of IgH breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pre-germinal center B cells. *Blood.* 2013 Feb 22. [Epub ahead of print]
- 8) Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(11): 1071-9.
- 9) Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: Incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem cell transplantation. *Blood.* 2006; 108(5): 1724-32.
- 10) Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976; 194(4260): 23-8.
- 11) Nishida K, et al. The *Ig* heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood.* 1997; 90: 526-34.
- 12) Taniwaki M, Nishida K, Takashima T, Nakagawa H, Fujii H, Tamaki T, et al. Nonrandom chromosomal rearrangements of 14q32.3 and 19p13.3 and preferential deletion of 1p in 21 patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Blood.* 1994; 84(7): 2283-90.
- 13) Chesi M, Bergsagel PL, Brents LA, et al. Dysregulation of *cyclin D1* by translocation into an *IgH* gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood.* 1996; 88: 674-81.
- 14) Chesi M, Nardini E, Brents LA, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of *fibroblast growth factor receptor 3*. *Nat Genet.* 1997; 16: 260-4.
- 15) Iida S, Rao PH, Butler M, et al. Deregulation of *MUM1/IRF4* by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet.* 1997; 17: 226-30.
- 16) Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both *FGFR3* and a novel gene, *MMSET*, resulting in *IgH/MMSET* hybrid transcripts. *Blood.* 1998; 92(9): 3025-34.
- 17) Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, et al. Frequent dysregulation of the *c-maf* proto-oncogene at 16q23 by translocation to an *Ig* locus in multiple myeloma. *Blood.* 1998; 91: 4457-63.
- 18) Hanamura I, Iida S, Akano Y, et al. Ectopic expression of *MAFB* gene in human myeloma cells carrying (14;20)(q32;q11) chromosomal translocations. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92: 638-44.
- 19) Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, et al. *Cyclin D3* at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood.* 2001; 98: 217-23.
- 20) Hanamura I, Iida S, Ueda R, et al. Identification of Three Novel Chromosomal Translocation Partners Involving the Immunoglobulin Loci in Newly Diagnosed Myeloma and Human Myeloma Cell Lines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2005; 106: 1552.
- 21) Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. *Cancer Res.* 2004; 64: 1546-58.
- 22) Zhan F, Huang Y, Colla S, Stewart JP, Hanamura I, Gupta S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood.* 2006; 108(6): 2020-8.
- 23) Koduru S, Wong E, Strowig T, Sundaram R, Zhang L, Strout MP, et al. Dendritic cell-mediated activation-induced cytidine deaminase (AID)-dependent induction of genomic instability in human myeloma. *Blood.* 2012; 119(10): 2302-9.
- 24) Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks *FGFR3* expression but maintains an *IGH/MMSET* fusion transcript. *Blood.* 2003; 101(6): 2374-6.
- 25) Onwuazor ON, Wen XY, Wang DY, Zhuang L, Masih-Khan E, Claudio J, et al. Mutation, SNP, and isoform analysis of fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) in 150 newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood.* 2003; 102(2): 772-3.
- 26) Lauring J, Abukhdeir AM, Konishi H, Garay JP, Gustin JP, Wang Q, et al. The multiple myeloma associated *MMSET* gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. *Blood.* 2008; 111(2): 856-64.
- 27) Kuo AJ, Cheung P, Chen K, Zee BM, Kioi M, Lauring J, et al. *NSD2* links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming. *Mol Cell.* 2011; 44(4): 609-20.
- 28) Hurt EM, Wiestner A, Rosenwald A, et al. Overexpression of *c-maf* is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell.* 2004; 5: 191-9.
- 29) Suzuki A, Iida S, Kato-Uranishi M, et al. *ARK5* is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma: *ARK5* as a new molecular determinant of malignant multiple myeloma. *Oncogene.* 2005; 24(46): 6936-44.
- 30) Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma

- based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia*. 2012; 26(2): 349-55.
- 31) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403(6769): 503-11.
 - 32) Shaffer AL, Emre NC, Lamy L, et al. IRF4 addiction in multiple myeloma. *Nature*. 2008; 454(7201): 226-31.
 - 33) Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*. 2012; 26(11): 2326-35.
 - 34) Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, Minvielle S, Harousseau JL, Bataille R. Rearrangements of the *c-myc* oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*. 2001; 98: 3082-6.
 - 35) Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, et al. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res*. 2012; 72(19): 4954-62.
 - 36) Hatzivassiliou G, Miller I, Takizawa J, et al. *IRTA1* and *IRTA2*, novel immunoglobulin superfamily receptors expressed in B cells and involved in chromosome 1q21 abnormalities in B cell malignancy. *Immunity*. 2001; 14: 277-89.
 - 37) Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007; 12(2): 115-30.
 - 38) Gabrea A, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Insertion of excised *IgH* switch sequences causes overexpression of *cyclin D1* in a myeloma tumor cell. *Mol Cell*. 1999; 3: 119-23.
 - 39) Hayami Y, et al. Inactivation of the *E3/LAPTM5* gene by chromosomal rearrangements and DNA methylation in human multiple myeloma. *Leukemia*. 2003; 17: 1650-7.
 - 40) Mattioli M, Agnelli L, Fabris S, et al. Gene expression profiling of plasma cell dyscrasias reveals molecular patterns associated with distinct IGH translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2005; 24(15): 2461-73.
 - 41) Hanamura I, Huang Y, Zhan F, Barlogie B, Shaughnessy J. Prognostic value of Cyclin D2 mRNA expression in newly diagnosed multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and tandem autologous stem cell transplantations. *Leukemia*. 2006; 20(7): 1288-90.
 - 42) Chiecchio, L. et al. Timing of acquisition of deletion 13 in plasma cell dyscrasias is dependent on genetic context. *Haematologica*. 2009; 94: 1708-13.
 - 43) Lionetti M, Biasiolo M, Agnelli L, Todoerti K, Mosca L, Fabris S, et al. Identification of microRNA expression patterns and definition of a micro RNA/mRNA regulatory network in distinct molecular groups of multiple myeloma. *Blood*. 2009; 114(25): e20-6.
 - 44) Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1949-52.
 - 45) Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, De Luca L, Taccioli C, Santhanam R, et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development. *Cancer Cell*. 2010; 18(4): 367-81.
 - 46) Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, Zhang Y, Sinha R, Feng B et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9: 313-25.
 - 47) Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, Bertsch U, Hielscher T, van der Holt B, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012; 119(4): 940-8.
 - 48) Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119(1): 7-15.
 - 49) Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood*. 2002; 99(11): 4079-86.
 - 50) Neri A, et al. *RAS* oncogene mutation in multiple myeloma. *J Exp Med*. 1989; 170: 1715-25.
 - 51) Uchida T, Kinoshita T, Ohno T, et al. Hypermethylation of *p16INK4A* gene promoter during the progression of plasma cell dyscrasia. *Leukemia*. 2001; 15: 157-65.
 - 52) Neri A, et al. *p53* mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood*. 1993; 81: 128-35.
 - 53) Weinhold N, Johnson DC, Chubb D, Chen B, Försti A, Hosking FJ, et al. The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma. *Nat Genet*. 2013 [Epub ahead of print]
 - 54) Ladetto M, et al. Next-Generation Sequencing and Real-Time Quantitative PCR for Minimal Residual Disease (MRD) Detection Using the Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region: A Methodical Comparison in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Multiple Myeloma (MM) ASH Annual Meeting Abstracts 2012 120:788.

Molecular pathogenesis of multiple myeloma

Ichiro HANAMURA¹, Shinsuke IIDA² and Masafumi TANIWAKI³

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

²Department of Medical Oncology & Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

³Departments of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science

Abstract

Multiple myeloma is a neoplasm of plasma cells, which evolves from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) to aggressive disease by acquiring a series of mutations. Translocations involving the immunoglobulin loci are important for the pathogenesis of myelomagenesis, and the sequential acquisition of additional genetic aberrations and epigenetic changes can lead to disease progression. Recent progress in genome-wide sequencing studies revealed new and unexpected oncogenic mechanisms in myeloma, including the mutations of genes involved in protein translation and histone methylation as well as intratumor heterogeneity. A better understanding of the molecular pathogenesis of this disease is fundamental to developing targeted therapies and better prognostic models. Here we review the current understanding of myeloma pathogenesis for more effective treatment strategies.

Key words: multiple myeloma, molecular pathology, genomic abnormality, genome wide association analysis (GWAS)