

2018
April
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

多発性骨髄腫が感染をきっかけに 悪化するメカニズムを発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の菊池次郎准教授、黒田芳明助教、小山大輔博士(本学30期生)、古川雄祐教授らは、栃木県立がんセンター・東京大学・広島大学との共同研究により、多発性骨髄腫の病状が感染をきっかけに悪化する新たなメカニズムを発見、その研究成果が 2018年1月23日付で「Cancer Research」誌 (5-Year Impact Factor 9.826) オンライン版に報告されましたので、菊池先生に研究の意義と経緯を伺いました。

論文名

Kikuchi J, Kuroda Y, Koyama D, Osada N, Izumi T, Yasui H, Kawase T, Ichinohe T, and Furukawa Y. Myeloma cells are activated in bone marrow microenvironment by the CD180/MD-1 complex which senses lipopolysaccharide.

Cancer Research. 2018, Jan 23, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2446 [Epub ahead of print].

Q1. 多発性骨髄腫とは？

多発性骨髄腫はBリンパ球が最終分化した形質細胞ががん化した、きわめて予後不良の造血器腫瘍です。治療には種々の抗がん剤が用いられ、病状は一時的に抑えられます。しかしながら、ほとんどの患者はやがて再発し抗がん剤にも耐性となるため、現在も完治に至る治療法が確立されていません。骨髄腫細胞の中には骨髄微小環境内に潜伏、抗がん剤による治療を逃れたものがあり、ここへ加わる何らかの刺激が再発を惹起すると考えられます。

Q2. 研究を始めたきっかけは？

私たちは骨髄腫細胞と微小環境との相互作用を介した薬剤耐性機序の解明を進めてきました。その結果、インテグリンファミリーに属する接着分子VLA-4を抗がん剤耐性の鍵になる接着分子として同定しました(Oncogene, 2009)。続いて、VLA-4を介した接着シグナルがどのように細胞内を伝わって核内に届き、遺伝子発現を変化させて抗がん剤耐性を獲得するか、そのメカニズムの解明を進めました。その結果、遺伝子発現制御いわゆるエピゲノム制御に重要なヒストン修飾である、ヒストンH3の27番目のリジン(H3K27)のメチル化抑制が抗がん剤耐性獲得の鍵となることを明らかにしました。また、その下流で細胞死の抑制に働くIGF-1・Bcl-2・HIF-1 α などの遺伝子発現が亢進することを明らかにしました(J Clin Invest, 2015)。さらに私たちは、エピゲノム変化の下流で制御される遺伝子の中から、Toll様受容体(TLR)の一種CD180の発現亢進を見いだしました。これまで骨髄腫細胞におけるCD180の発現様式やその機能は未解明であったことから、その解明を進めることとしました。

Q3. どのような実験結果が得られたのですか？

TLRは感染時に病原体を認識し、免疫細胞の増殖や活性化を誘導する受容体です。そこで、細菌壁成分・リポ多糖(LPS)を、骨髓微小環境を再現した条件下(骨髓間質細胞との接着及び低酸素環境下)で骨髓腫細胞に加えたところ増殖が顕著に亢進しました。また、多発性骨髓腫の治療薬の中では、免疫調節薬にCD180発現を抑制する効果と共に、LPSによる刺激を解除する働きが明らかになりました。多発性骨髓腫患者の後方視的解析から、感染による気管支炎などをきっかけに病状が悪化する症例があること、免疫調節薬を投与中の患者では感染が起きても病状が悪化しにくいことがわかりました。以上より、微小環境内に潜伏している骨髓腫細胞ではCD180発現が亢進しており、ここへ感染が起こると細胞が活性化されて増殖を開始、病状が悪化するという新たな機序が明らかになりました。免疫調節薬はCD180発現を抑制、感染が起きてもシグナルを遮断することで感染をきっかけとした病状の悪化を予防する効果が示唆されました(下図参照)。

多発性骨髓腫患者の大規模解析からは、骨髓腫患者は健康な人に比べて感染症にかかりやすいこと、感染症にかかった際に死亡率が高まること、免疫調節薬の継続的な服用が予後の改善に有効なことが報告されています。本研究により、感染が多発性骨髓腫の病状の悪化に働き、免疫調節薬がその予防を介して予後を改善している機序が明らかになりました。本研究は、多発性骨髓腫の予後の改善に結びつく重要な知見であり、多発性骨髓腫患者に対する福音となるものです。

