

2019  
OCT  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 多発性骨髄腫の抗体薬エロツズマブの 新たな作用機序を発見

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、小山大輔講師、古川雄祐教授らは、茨城県立中央病院や大分大学、国立国際医療研究センター、東京女子医科大学、栃木県立がんセンター、東京大学、ブリストルマイヤーズスクイブ社との共同研究により多発性骨髄腫に対する抗体薬エロツズマブの新たな作用機序を発見、その研究成果が2019年7月29日付で「Leukemia」誌(2018年Impact Factor 9.944)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, Hori M, Iha H, Toyama-Sorimachi N, Hagiwara S, Kuroda Y, Koyama D, Izumi T, Yasui H, Suzuki A, and Furukawa Y. Soluble SLAMF7 promotes the growth of myeloma cells via homophilic interaction with surface SLAMF7. *Leukemia*. 2019 Jul 29. doi: 10.1038/s41375-019-09525-6. [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造血器腫瘍です。発症頻度は悪性リンパ腫に次いで2番目に多く、高齢者に多いため今後も増加が見込まれています。国立がん研究センターによる5年生存率は、悪性リンパ腫の50%弱に対して36.6%と極めて不良です。ここで悪性リンパ腫の予後は、抗体医薬リツキサンの®により改善が進んでいます。そのため、多発性骨髄腫に対する抗体医薬が切望されており、最近になって複数の抗体医薬が認可されました。エロツズマブはその一つで、骨髄腫細胞に発現するSLAMF7を認識、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を介した抗腫瘍効果が主な作用機序と考えられていました。

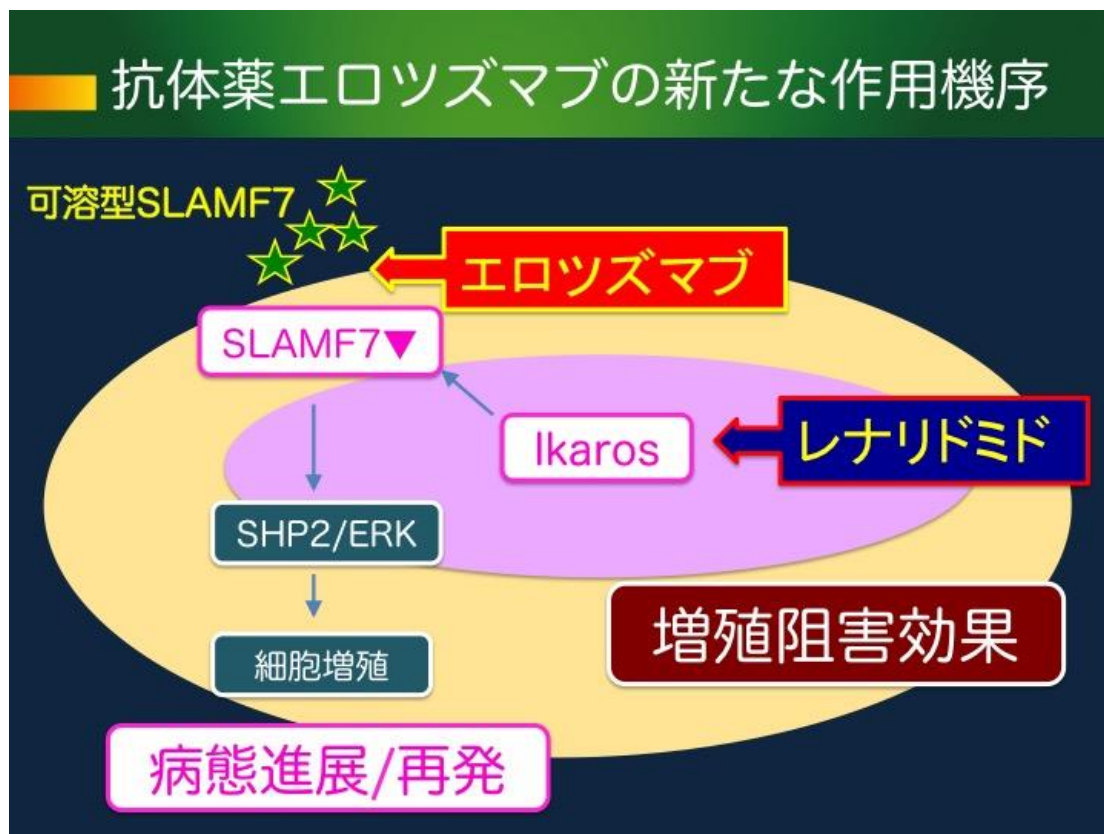
### Q2. 研究を始めたきっかけと得られた実験結果は？

私たちは、エロツズマブが認識するSLAMF7の細胞外領域が切断された可溶性SLAMF7が多発性骨髄腫患者血清中にのみ検出され、濃度の高い患者では予後が悪い点に着目しました。SLAMF7はSLAMF7同士で結合して細胞内にシグナルを伝達することから、可溶性SLAMF7が骨髄腫細胞に結合し増殖因子として働く可能性が示唆されました。そこで、可溶性SLAMF7を*in vitro*及び骨髄腫細胞を移植したマウスモデルに投与すると、増殖能が最大で約2倍に増加しました。一方、エロツズマブは可溶性SLAMF7と細胞表面SLAMF7の両者に結合して増殖能亢進をほぼ完全に阻害しました。ここから、エロツズマブには骨髄腫細胞の増殖阻害という新たな機序が明らかになりました。また、キードラッグのレナリドミドにはSLAMF7発現低下を介してエロツズマブの増殖阻害を増強する効果が明らかになりました。

### Q3. どのような効果が期待できますか？

エロツズマブは従来薬レナリドミドとステロイド剤との併用時(E-Ld療法)に予後改善効果が報告され(N Eng J Med 373:621, 2015)、国内でも保険適用となっています。この効果はADCCが中心と考えられていましたが、本研究の結果はE-Ld療法が骨髄腫細胞の増殖を阻害、病態の悪化や再発の予防を介して予後の改善に働くことを示唆しています。従って、E-Ld療法は可溶性SLAMF7濃度やSLAMF7発現の高い患者により大きな予後改善効果が期待できます。現在、臨床試験による検証を進めています。検証の結果、エロツズマブによる治療に適した患者が選択できるようになり、予後やQOL改善のほか経済的負担の軽減

にも繋がる等、本研究は患者と医療経済にとって福音となる研究成果と言えます。



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ