

ビタミン D とマクロファージを標的とした骨髄増殖性腫瘍の新規治療法開発

片山義雄

神戸大学医学部附属病院 血液内科

【研究の背景】

JAK2V617F 変異に代表される骨髄増殖性腫瘍では、経過上骨髄線維症を合併し巨大脾腫を呈する。また、進行した骨髄線維症はしばしば骨梁の増加に代表される骨硬化症を合併する。また、造血環境の異常であるにもかかわらず、同種骨髄移植で比較的良好な治療成績が得られており、正常な血球の移植で改善する病態不明の疾患である。真の病態を明らかにすることが、骨髄移植以外に有効な治療法に乏しい本疾患の新たな治療戦略の開発につながると考えられる。

【目 的】

我々の研究により、造血幹細胞が高濃度ビタミン D 環境に曝されることで病原性マクロファージに強制分化され、これが芽細胞系列の細胞を異常に活性化しコラーゲン線維を産生させることで骨髄線維症を発症させるマウスモデルが確立されている。この造血再生機構の破綻が疾患につながるモデルを解析し、ビタミン D とマクロファージを標的として本疾患の新規治療を開発することを目的とした。

【方 法】

体内ビタミン D 濃度が非常に高いビタミン D 受容体欠損 (VDR^{-/-}) マウスをレシピエントとし、野性型の骨髄を移植して骨髄線維症を発症させる我々独自の基本モデルにおいて、低ビタミン D 食で飼育することで骨髄線維症の発症を回避できるかどうか検討した。また、この発展として、JAK2V617F トランスジェニック (JAK2 Tg) マウスの骨髄を野性型マウスに骨髄移植して同様に骨髄線維症をおこさせるモデルにおいて、JAK2 Tg と VDR^{-/-} マウスの交配により、VDR 欠損 JAK2 Tg 骨髄を野性型マウスに移植することで、骨髄線維症の発症を回避できるかどうか検討した。

また、基本モデルにおいて、移植後骨髄マクロファージを除去する目的でクロドロネートリポゾームを投与し、骨髄線維症の発症を回避できるかどうか検討した。

【結 果】

基本モデルを低ビタミン D 食で飼育することで、骨髄線維症の発症は回避できた。この条件では造血は移植後 3 ヶ月たっても骨髄不全を来さず保たれ、骨髄での線維化も見られなかった。VDR 欠損 JAK2 Tg 骨髄を野性型マウスに移植する実験は、preliminary な結果ではあるが、VDR^{+/+}JAK2 Tg を移植した個体と比較し、骨髄線維化の程度は弱かった。現在、再現性の確認実験を施行中である。

基本モデルにおけるクロドロネートリポゾームの投与実験では、骨髄線維症の発症を回避できた。しかし、時々この実験においてマウスの移植後の早期の死亡例がみられるため、現在放射線量、クロドロネートリポゾームの投与タイミングや投与量について、骨髄線維症発症回避のための至適条件を検討中である。

【考 察】

まだ各種条件の検定と再現性の確認が必要な部分もあるが、本研究によりビタミン D シグナル経路や骨髄マクロファージを標的とした治療により、骨髄線維症発症を回避できる可能性が示唆された。従来、骨髄環境側の異常と考えられていた本疾患が実は造血幹細胞に由来する病態であることは、実臨床で骨髄移植にて治癒可能であることと矛盾せず、また、単に造血幹細胞の異常だけというわけではなく、ビタミン D シグナル経路や骨代謝の進行性異常といった複数のステップが重なり本病態を完成させていく複雑な病態であることが明らかとなってきた。従来の巨核球などからのサイトカインによるものという血液内科の教科書的記載とは一線を画する、新たな概念の提唱となると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在の仮説を裏付ける実験を十分な再現性をもって確認する必要性はあるものの、今後ヒト骨髄線維症合併骨髄増殖性腫瘍症例の骨髄生検組織での検討にて、マクロファージや骨芽細胞の関与が明らかとなると思われる。将来的には、ビタミン D シグナルを造血幹細胞で遮断するような治療戦略、マクロファージを除去する治療、もっと単純なところでは治療食としての低ビタミン D 食など、今まで全く候補に挙がって来なかった新たな治療戦略を構築していくことができると考えている。また、既に臨床応用されている JAK 阻害剤も、現在の巨大脾腫の症例を中心とした使い方から、本研究から上がって来た新たな治療法との併用等、有効性を更に引き出す投与法が考案されて行く可能性がある。