

多発性骨髄腫における Toll 様受容体 CD180 の機能解明と臨床応用

菊池次郎

自治医科大学分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部

【研究の背景】

予後不良な造血器腫瘍である多発性骨髄腫の発症や進展機序の解明は重要な研究課題である。申請者は、骨髄腫細胞に増殖能や抗がん剤耐性を付与する骨髄微小環境との相互作用を介した機序の解明を進めてきた¹⁾。その結果、骨髄間質細胞と骨髄腫細胞の接着時に、抗アポトーシスに働く HIF-1 α や Bcl2、IGF1 などの発現亢進の他、CD180 発現の亢進を明らかにした^{2, 3)}。CD180 は、その細胞外領域が Toll 様受容体 (TLR) のうち、TLR4 に高い相同性を持つことから TLR 関連分子とされている。生理的なリガンドとして TLR4 と同様グラム陰性菌由来のリポ多糖 (LPS) が、その下流では NF- κ B や Akt、Pim キナーゼ経路の活性化を介して増殖亢進や抗アポトーシスに働くことが示されている。しかしながら、多発性骨髄腫における CD180 の発現様式とその機能の他、病態の進展に与える感染の影響は未解明であった。

【目 的】

本研究では多発性骨髄腫における CD180 の機能を解明し、細菌感染が病態の進展に与える影響について考察を加える。

【方 法】

- (1) LPS を含む TLR リガンドの細胞増殖や薬剤耐性への作用を、間質細胞との接着/非接着下及び低酸素下や、CD180 を過剰発現またはノックダウンさせた骨髄腫細胞株で解析する。
- (2) CD180 遺伝子発現制御機構を解析し、阻害剤ライブラリーや shRNA を用いた網羅的スクリーニングから CD180 発現抑制に働く低分子阻害剤を探索する。
- (3) 骨髄腫細胞株を移植したマウスモデルへの LPS 等 TLR リガンド投与による腫瘍増殖への作用を解析する。
- (4) CD180 発現抑制に働く低分子阻害剤の腫瘍増殖抑制効果をマウスモデルを用いて検証する。
- (5) 骨髄腫患者において細菌感染が病態に与える影響を後方視的に解析する。

【結 果】

- (1) 多発性骨髄腫における TLR の発現様式を Oncomine データベース (<https://www.oncomine.org/>) と半定量 RT-PCR により解析の結果、有意な CD180 の発現亢進を明らかにした。
- (2) 骨髄腫細胞株における CD180 発現は、間質細胞との接着時に亢進し低酸素下ではより増強された。
- (3) LPS 刺激が、*in vitro* 及びマウスモデルを用いた *in vivo* で CD180 発現レベルに相関して骨髄腫細胞株の増殖を有意に亢進させた。
- (4) CD180 遺伝子のプロモータ領域に、転写因子 Ikaros の結合部位を明らかにした。なお、Ikaros は、多発性骨髄腫の治療に有効な免疫調製剤 (lenalidomide 及び pomalidomide) の標的分子である。
- (5) 免疫調製剤は、転写因子 Ikaros 発現低下を介して骨髄腫細胞の CD180 発現を有意に低下させた。*in vitro* 及び *in vivo* における lenalidomide の投与が、LPS 刺激による増殖亢進を有意に抑制できることを明らかにした。
- (6) 症候性骨髄腫患者 36 症例について、感染が起きる前後の病態の変化を後方視的に解析した。その結果、細菌感染に

伴う CRP 値の上昇が見られた 10 例のうち 8 例で M タンパク値の継続的な上昇が見られた。なお、M タンパク値の上昇が見られなかった 2 症例は、共に免疫調整剤投与中の患者であった。

【考 察】

CD180 発現は骨髄微小環境内に局在する骨髄腫細胞で高く、細菌感染時に LPS を介したシグナルを受けて増殖能が亢進、病態の進展に働く機序が示唆される。従って、感染予防は骨髄腫患者の生存率改善に有効となる可能性が示唆される。本研究は、病態の進展に与える感染の影響や、その機序における CD180 の役割を明らかにした初めての報告である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、多発性骨髄腫の治療における感染制御の意義を明らかにしただけでなく、CD180 発現の阻害に働く免疫調整剤が、感染に伴う病態の進展の予防にも有効となる可能性を示す等、臨床的に意義のある研究内容と言える。

【参考・引用文献】

- (1) Kikuchi J, Koyama D, Mukai H, Furukawa Y. Suitable drug combination with bortezomib for multiple myeloma under stroma-free conditions and in contact with fibronectin or bone marrow stromal cells.
Int J Hematol, 2014; 99:726-736.
- (2) Kikuchi J, Koyama D, Wada T, Izumi T, Hofgaard PO, Bogen B, Furukawa Y. Phosphorylation-mediated EZH2 inactivation promotes drug resistance in multiple myeloma.
J Clin Invest, 2015; 125:4375-4390.
- (3) Furukawa Y, and Kikuchi J. Epigenetic mechanisms of cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma.
Int J Hematol, 2016; 104:281-292.