

河野 和 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

多発性骨髄腫細胞の CD138 発現低下 (Down-regulation of CD138 in myeloma cells)

[目的] CD138 (Syndecan-1) は、膜貫通ヘパラン硫酸プロテオグリカンであり、骨髄内では正常形質細胞および骨髄腫細胞に特異的に発現するとされてきた。近年、CD138は必ずしも全例に高値ではなく、CD138発現の低い例もあることがわかってきた。しかし、その臨床的意義とCD138発現低下の機序は不明である。河野 氏らは骨髄腫におけるCD138発現の低い骨髄腫細胞の臨床的意義を検討し、同時に細胞株を用いてCD138低発現細胞の特徴を解析、さらにCD138発現低下の機序を検討した。

[方法] 患者骨髄由来骨髄腫細胞のCD138発現をフローサイトメトリーで解析した。CD138高発現骨髄腫細胞株と低発現骨髄腫細胞株の遺伝子発現の差をRT-PCR、リアルタイム RT-PCR法を用いて解析した。蛋白発現はウェスタンブロット、フローサイトメトリーで解析した。CD138発現量と抗腫瘍剤によるアポトーシス感受性の関連を検討するため、細胞死をAnnexin-V染色を用いたフローサイトメトリーで解析した。低酸素条件下のCD138発現への影響を検討するため、骨髄腫細胞株を1%酸素分圧下で30日間培養、遺伝子発現、蛋白発現、表面抗原解析の変化を解析した。

[結果] 患者由来骨髄腫細胞の検討では、CD138発現は初発と比べ再発・難治例で有意に低下した。CD138低下例の全生存期間はCD138高発現例よりも有意に短かった。CD138発現低下症例より、CD138の発現の異なる2種の骨髄腫細胞株 KYMM-1 (CD138 低発現)、KYMM-2 (CD138 高発現) を樹立した。KYMM-1は形質細胞特異的転写因子群 (IRF4, PRDM1, XBP1) の発現は低下し、一方、胚中心B細胞で発現するBCL6の発現が上昇していた。また、KYMM-1はKYMM-2と比較してレナリドマイド感受性低下を示した。低酸素条件下ではCD138発現低下とともに、形質細胞特異的転写因子群の発現低下と、幹細胞の維持に重要な転写因子群 (Oct4, NANOG, SOX2) の発現上昇を認めた。

[考察] 骨髄腫細胞のCD138発現低下は予後不良因子であり、病状進行や薬剤抵抗性への関与が示唆された。CD138低下細胞ではより未熟な細胞へと脱分化していることが示唆された。CD138低下機序として、骨髄微小環境の低酸素状態が引き金となり、種々のphenotypic changesに関連すると示唆された。

[結論] 骨髄腫細胞にはCD138が低下するものがあり、骨髄腫の予後に関与する可能性が示唆された。

[発表・審査] 公開発表では、上記の研究について口頭発表による紹介・説明があり、その後、各委員より質問がなされた。1) CD38, CD138発現細胞の分離精製について 2) 骨髄腫細胞のレナリドマイドに対する感受性と有効性について 3) CD138の発現と癌幹細胞の関係について 4) CD138の発現強度と悪性度の関係について 5) CD138の発現強度と免疫グロブリンの産生について 6) レナリドマイドに特異的に感受性を示すメカニズムについて 7) CD138、低酸素状態、そして患者の生命予後との関連について、質問がなされ、おおむね適切な説明がなされた。本研究は、CD138の発現と多発性骨髄腫との関係を明らかにした。特にCD138の発現の高低が患者の生命予後と関連することを見つけた点、低酸素によってCD138の発現が低下すること、あるいはCD138の発現が抗がん剤の感受性と関係があることの見解は、今後この疾患の治療戦略を考える上で非常に重要な知見となり得る。以上より、学位に値すると判断する。

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 邦実