



## 多発性骨髄腫における腫瘍免疫監視機構の 破綻メカニズムの一端を解明

～多発性骨髄腫が骨髄由来抑制系細胞を誘導するメカニズムと免疫調節薬による抑制効果に関する論文掲載について～

### 《研究のポイント》

- ・ 難治性の血液腫瘍である多発性骨髄腫において、腫瘍免疫破綻を介して病態の悪化をもたらす骨髄由来抑制系細胞の誘導メカニズムを解明
- ・ 既存の免疫調節薬によって骨髄由来抑制系細胞の誘導を制御するメカニズムが解明されたことで、今後、より効果的な免疫治療や治療抵抗性を克服できる治療法の開発が期待

京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 教授 黒田純也、学内講師 志村勇司ら研究グループは、多発性骨髄腫において腫瘍免疫監視機構の破綻を誘導することで病態悪化をもたらす骨髄由来抑制系細胞(myeloid-derived suppressor cell: MDSC)の誘導メカニズムと制御戦略を解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『British Journal of Haematology』に(2020年6月20日)付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、難治性の血液腫瘍である多発性骨髄腫において、骨髄腫細胞が分泌する複数の因子が協調的に作用することで、本来は正常であるはずの末梢血単核球からMDSCへと分化誘導され、さらに制御性T細胞の誘導のきっかけとなること、既存治療薬であるレブラミドやポマリドマイドなどの免疫調節薬が骨髄腫細胞、正常血液細胞の双方に働きかけて、その誘導を阻止しうることを解明しました。本研究成果をもとに、より効率的に免疫治療の効果を増強したり、治療抵抗性を克服したり出来る治療法の開発が期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 British Journal of Haematology 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL) <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16881">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16881</a> 掲載日 2020年6月20日
論文情報	論文タイトル Lenalidomide and pomalidomide potently interfere with induction of myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma (和訳: レナリドミド、ポマリドミドは多発性骨髄腫における骨髄由来抑制系細胞の誘導を抑制しうる)

	<p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 太田（桑原）沙絵子</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 伊佐怜子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 山口順子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 西山大地 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 藤林悠人 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 下村（滝本）とも子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 水野芳美 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 木元（松村）弥生 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 塚本 拓 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 知念良顕 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 古林 勉 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 堀池重夫 京都府立医科大学 分子診断治療センター 谷脇雅史 ボン大学 Michael Gütschow ボン大学 Christian Steinebach</p>
研究情報	<p>研究課題名 「造血器悪性腫瘍における腫瘍免疫監視機構破綻のメカニズムの解明と克服戦略の開発」</p> <p>代表研究者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 文部科学省科学研究費助成事業 日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業 国立がん研究センター研究開発費 日本骨髄腫学会奨励賞 セルジーン社共同研究費</p>

## 【論文概要】

### （1）研究の背景

腫瘍免疫監視機構の破綻は、本来、私たちが有する異物を排除するという生体防御機構である免疫学的攻撃からがん細胞が逃れ、がんの発症から進展に至る契機となる重要なイベントです。その過程には MDSC や腫瘍関連マクロファージ、制御性 T 細胞など多彩な免疫抑制系細胞の異常な増加や活性化が関与します。しかしながら、これまでのところ、そも

そも体内での免疫監視機構が何らかの原因で破綻するので、がんが発症できるようになるのか、それとも、遺伝子異常などによって発生したがん細胞が何らかの作用をもたらすことで免疫監視機構の破綻を誘導するのか、あるいはその両者が相互に作用しあうのか、明確ではありませんでした。

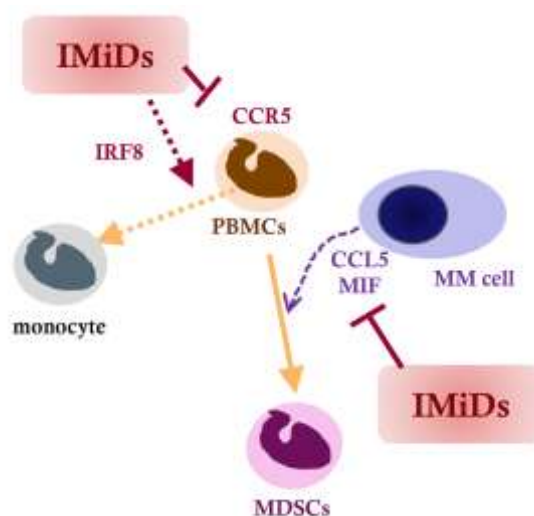
多発性骨髄腫は血液腫瘍の中で2番目に多い疾患であり、高齢化社会において有病率は増加の一途になります。近年、治療薬の進歩は目覚ましいものがありますが、従来、極めて難治性であり、今をもって完治を得ることは容易ではなく、予後の改善をもたらす治療戦略の開発が求められています。なかでも、免疫調節薬（immunomodulatory drug; IMiD）や抗体治療薬や細胞療法などによる免疫学的治療戦略に対する期待は大変高いものがあり、その効果を増強しうる戦略の開発は喫緊の課題です。

## （2）研究の概要

本研究では、多発性骨髄腫において、骨髄腫細胞が分泌するCCL5やMIFなどの複数の因子が協調的に作用することで、本来は正常であるはずの末梢血単核球からMDSCを誘導し、さらに制御性T細胞の誘導のきっかけとなること、既存治療薬であるレブラミドやポマリドマイドなどのIMiDが様々な分子の発現を制御することで、骨髄腫細胞、正常血液細胞の双方に働きかけ、その誘導を阻止しうることを解明しました。

また、本研究ではIMiDがMDSC誘導を抑制する分子メカニズムも明らかになりました。一方、他の癌でMDSC誘導抑制抗が報告されていた薬剤として、本来は抗HIV治療薬であるMaravirocやビタミンAの誘導体であるオールトランス型レチノイン酸も骨髄腫細胞によるMDSCの誘導を阻害しうることを確認しました。

IMiDは多発性骨髄腫に対して最も頻用される治療薬ですので、本研究の知見と成果を応用することで、免疫学的治療効果の期待しやすい患者さんと、そうでない患者さんを治療開始前に予測する診断法の開発や、免疫治療の効果を増強したり治療抵抗性を克服したりすることが可能な治療法が開発されることへと展開されることが期待され、現在も更なる研究を継続中です。



（図の説明）IMiDsは骨髄腫細胞のCCL5、MIFの産生を阻害するとともに、末梢血単核細胞CCR5、IRF8を制御し、正常な単球の分化を促進することでMDSCの誘導を阻止する。

### <研究に関すること>

血液内科学 教授 黒田純也  
電話：075-251-5740  
E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

### <広報に関すること>

広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋  
電話：075-251-5804  
E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp