

## 7-1 (19)

分子生物学的研究の成果：生物増殖因子、アポトーシス  
(会長要望講演)

飯田真介、上田龍三

名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床分子内科学

多発性骨髄腫(MM)の発症と進展は臨床的にも分子異常の面からも多段階発癌過程によって起こると考えられ、形質芽細胞に由来する腫瘍クローン進化の根底には染色体不安定性が存在する。その結果、14q32 転座により免疫グロブリン遺伝子 $\alpha$ エンハンサーによって種々の原癌遺伝子の活性化が起こり、予後不良因子として知られている 13q- 染色体が形成される。これらの転座関連原癌遺伝子の発現は患者予後や治療反応性を予測する因子ともなっている。さらに RAS 癌遺伝子の点突然変異や種々の癌抑制遺伝子のプロモーターメチル化による不活性化が重なって治療不応性の MM 細胞へと進展する。また最近、MM 細胞の生存、増殖や浸潤能獲得には 骨髄微少環境が重要であり特に破骨細胞との接着や骨髄間質細胞から分泌される IL-6, IGF-1, VEGF, TNF- $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$  などの多くのサイトカインやケモカインが必要であり、その受容体を介した Ras-Raf-MAPK, Jak-Stat3, PI3K-Akt, TNF- $\alpha$ /CD40L-NF- $\kappa$ B などのシグナル伝達経路が重要な役割を担っていることが明らかになった。個々の分子異常は MM 細胞にこれらのサイトカインに対する非依存性や上記シグナル伝達経路の恒常的活性化や増強を引き起こしたり、直接に細胞周期制御を破綻させ細胞死の抑制経路を活性化することによって腫瘍の進展に寄与している。最近では bortezomib や thalidomide などの MM 細胞と骨髄微少環境の両方に多くの作用機序を有する新規薬剤が使用され始めて効果を上げている。今後はそれに加えて特に予後不良な病型を形成する分子異常、例えば FGFR3, Maf/MafB 等の異常発現を標的とした分子標的治療薬の開発が望まれる。