

会長要望講演 2

骨髓腫の最近の知見

- 骨髓腫細胞は幹細胞様であり、その NF- $\kappa$ B 活性は正常形質細胞より低い -

河野道生<sup>1</sup>、大津山賢一郎<sup>1</sup>

山口大学医学系研究科 細胞シグナル解析学<sup>1</sup>

骨髓腫の研究には大きく二つの方向性がある。一つは、in vitro 及び in vivo の骨髓腫細胞の細胞生物学的研究から骨髓腫治療の分子標的と成りうるものを抽出し、それらに対する創薬を進展させ、積極的に臨床治験を行うこと。もう一つは、骨髓腫の成因及び病因を明らかにすべく、骨髓腫細胞の細胞生物学的研究を進めることである。この二つの方向性は、言わば車の両輪のごとくバランスよく進展することで、結果として大きな成果が得られるものと思われる。最近の動向としては、前者の研究の方向性が大きくなっているようである。特に、米国では大きくなりすぎているように思える。我々は、後者の視点で研究を進めている。本講演では、1) 骨髓腫細胞をどのように考えるか、2) 骨髓腫細胞における NF- $\kappa$ B 活性はどのような意義があるのか、について最近の知見を述べる。

骨髓腫細胞は B リンパ球系マスタージーン PAX-5 遺伝子の発現欠失により、B リンパ球系以外の表面抗原 (CD56, CD33 等) を発現している。CD56 発現骨髓腫細胞では、神経細胞系抗原 (nestin, neuron-specific enolase (NSE) 等) を発現しているものがあり、遺伝子発現プロファイリング解析では神経系転写因子の発現が強く誘導されている。CD33 発現骨髓腫細胞では、顆粒球系転写因子 C/EBP $\alpha$  の発現誘導が認められる。これらの CD56 及び CD33 発現は、増殖因子 IL-6 により低下あるいは消失しうる。言わば、骨髓腫細胞は幹細胞様である。一方、骨髓腫細胞は恒常的に高い NF- $\kappa$ B 活性を示し、それは主に p50/RelB, p50/p50, p50/p52 (p65/p50 ではない) による。NF- $\kappa$ B 活性は標的遺伝子である CD54 発現とよく相関する。骨髓腫細胞の NF- $\kappa$ B 活性は、正常形質細胞のそれよりも低く、その意義については十分な検討を要する。