



Title	ミエローマ研究今昔
Author(s)	石川, 秀明
Citation	癌と人. 2002, 29, p. 30-31
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23632
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ミエローマ研究今昔

石川 秀 明*

昔、ミエローマ（形質細胞が腫瘍化したもので、骨髄腫細胞のこと）は免疫学の主役の一つだった（らしい）。形質細胞は抗体を産生する液性免疫の担い手として魅力的な研究対象であったのだろう。今、ミエローマと聞けば、モノクローナル抗体を作製する時に利用する細胞という程度が大方の反応ではなかろうか。免疫担当細胞が如何に抗原を認識し、細胞応答が引き起こされるのかを理解することが免疫学の現在の重要課題だとすれば、もはや細胞表面の免疫グロブリン（Ig）の発現を消失し、抗原認識能を持たない形質細胞が抗体を産生するだけの細胞と見なされるのも仕方がないという気もしてくる。

以上は免疫学からみたミエローマの話であり、形質細胞の代用品としてミエローマ（形質細胞株）を使っていた訳である。一方、私達血液学者はミエローマを形質細胞の癌として腫瘍学の立場から捉えることが多い。そういう目で見ると、（おそらくどんな研究対象でもそうであるように）ミエローマもなかなか奥が深く、興味深い現象を提供してくれることに気が付く。まず、腫瘍細胞の多様性には驚かされる。腫瘍であるから、単クローンであるが（実際ミエローマの場合はIg遺伝子再構成パターンから確認される）、その細胞形態、表面抗原の発現が異なっている。一つの細胞株でも多様性が存在するを経験しており、今回実験に使用したU266はその一例である。また、ミエローマと正常形質細胞を区別する際に、細胞表面抗原の発現の違いが利用されることがある。Bリンパ球系列特異的抗原であるCD19や、汎白血球抗原であるCD45の発現がミエローマで消失していることは比較的古くから知られていた事実である。両者ともB細胞抗原受容体(BCR)の刺

激伝達に重要な分子であることから、BCRを発現していないミエローマではもはや必要ないとも考えられるが、形質細胞では両者とも発現している事実から、むしろ腫瘍性の変化と考える方が妥当と思われる。Bリンパ球が分化して形質細胞になるとCD19やCD45の発現が消失すると誤解している人達の災難は、ミエローマで観察された現象が正常形質細胞に拡大解釈されたことによる。

私達は、骨髄腫細胞の増殖機構を研究している。骨髄腫細胞は、インターロイキン6(IL-6)に反応して増殖するが、全ての腫瘍細胞が増殖している訳ではなく、大多数のCD45陰性細胞の中に含まれる少数のCD45陽性細胞がIL-6に反応して増殖していた。ヒト骨髄腫細胞株U266をCD45抗原発現の有無によりセル・ソーターで分離したCD45⁻およびCD45⁺ U266両細胞で、IL-6刺激によるSTAT3とMAPK(ERK1/2)は同程度に活性化されていた。CD45⁻ U266の増殖はIL-6では促進されないことから、STAT3とERK1/2だけでは骨髄腫細胞のIL-6反応性増殖には不十分と考えられた。

一方、CD45を発現する細胞株でのみsrc型PTK, LynまたはFynの活性が上昇していた。CD45は膜貫通型のチロシン・フォスファターゼ(PTP)で、src型チロシン・キナーゼ(PTK)のカルボキシル末端チロシン残基を脱リン酸化することにより、その活性化に寄与することが知られている。よって、骨髄腫細胞株では、CD45発現の有無により、細胞内src型PTKの活性化の程度が異なっていると思われた。Lynに特異的なアンチセンス・オリゴヌクレオチドまたはsrc型PTK選択的阻害剤PP2を投与したところ、CD45⁺ U266のIL-6反応性増殖は顕著に抑制された。これらはSTAT3とERK1/2の発現

および活性には影響を及ぼさなかったことから、CD45⁺ U266で見られるsrc型PTKの活性化はIL-6刺激で活性化されるSTAT3とERK1/2とは独立したものであり、CD45⁺ U266がIL-6に反応して増殖するために必須であることが示された。

サイトカインの作用を考える時、一つのサイトカインごとに単一の機能を持つのではなく、一つのサイトカインが異なった細胞に非常に多様な影響を及ぼし、また、異なったサイトカインが細胞内ではかなり共通の刺激伝達経路を活性化している可能性が指摘されている。つまり、サイトカインの作用は、細胞種に依存して決定され、サイトカインの特異性もまた、どの細胞がどのサイトカイン受容体を発現しているかといった細胞環境に依存していると考えられる。今後の研究は、サイトカイン刺激によって引き起こされる刺激伝達因子の活性化が細胞環境のどのような分子によって影響を受け、制御されているのかを探る段階に入っていくと思われる。今回の研究で、CD45の発現の有無、またはそれに起因すると思われるsrc型PTK活性化

の有無など、細胞内環境の違いがサイトカイン刺激に引き続いて起こる細胞の反応を決定的に規定することを明らかにすると同時に、ミエローマにおける新しい治療標的分子を提示したとも言える。

私のような癌研究者は、「最初に現象ありき」であり、癌という異常な状態を詳細に観察することが出発点である。そして、ミエローマの研究から得られた知見が、他の癌一般にもあてはまり、さらに、生理的な細胞応答機構を理解する一助になればと願いつつ日々研究している。現在のミエローマ研究が、治療の進展へと寄与することが期待されるのは当然として、さらに癌の生物学の材料として、今後もミエローマ研究が地道に(細々と?)発展していくことを願っています。

最後に、(財)大阪癌研究会より平成12年度一般学術研究助成を頂きましたことを心からお礼申し上げます。

*山口大学大学院医学研究科応用医工学系生体シグナル解析医学講座 平成12年度一般学術研究助成金交付者)