

学位論文抄録

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

河野 和

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

指導教員

満屋 裕明 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

学位論文抄録

[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分かってきた。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。我々は骨髄腫における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。蛋白発現はウエスタンブロット、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日間培養し、遺伝子発現、蛋白発現、表面抗原の変化を解析した。

[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 低発現例の全生存期間は 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、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(Oct-4, 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、これらが骨髄腫の予後に関与する可能性が示唆された。