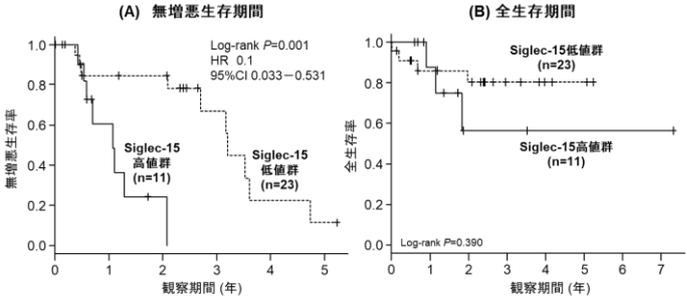
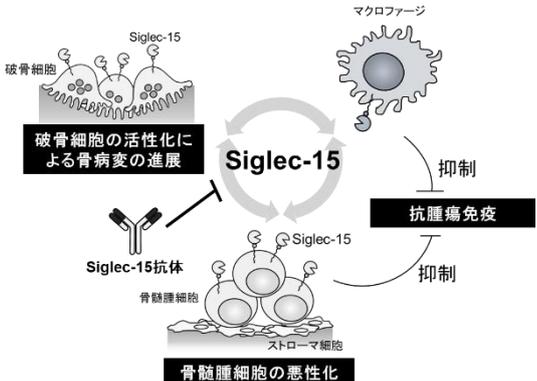


2020年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

氏名	石橋 真理子
所属施設名	日本医科大学 微生物学・免疫学
研究課題名	骨髄腫における 新規免疫チェックポイント Siglec 15 を介した免疫異常の解明と免疫治療の検討
研究期間	2020年 4月 1日 ~ 2022年 3月 31日
研究成果報告	<p>多発性骨髄腫（Multiple Myeloma）は、形質細胞（抗体産生細胞）由来の骨髄腫細胞（腫瘍細胞）による予後不良の造血器腫瘍の一つである。これまでに、骨髄腫細胞上に発現している B7 family 分子（PD-L1, PD-L2, CD86）や SLAM family 分子（SLAMF3, SLAMF7）等の免疫関連分子の機能について解析し、骨髄腫病態との関連を報告してきた [Ishibashi M, et al. Clin Cancer Res. 2009; Leukemia. 2013; Oncotarget. 2018; Mol Cancer Res. 2020; Exp Hematol. 2023]。本研究課題では、免疫チェックポイント分子 Sialic acid binding Ig like lectin (Siglec) family に着目した。ヒト Siglec family の 15 遺伝子のうち、特に、骨髄腫細胞では Siglec-15 の発現が高いこと、尚且つ、新規骨髄腫患者症例において、Siglec-15 発現高値症例では無増悪生存期間（PFS）が有意に短いことを見出した（図 1）。更に、Siglec-15 の発現量は PFS に関して独立予後不良因子であった。興味深いことに、Siglec-15 は骨髄腫細胞だけでなく、マクロファージと破骨細胞に発現していた。骨髄腫細胞とマクロファージの共培養により、両方の細胞にて Siglec-15 の発現が増加した。一方で、破骨細胞は骨髄腫細胞との共培養では Siglec-15 の発現は誘導されなかったが、破骨細胞の分化に伴って Siglec-15 の発現が亢進していた。骨髄腫細胞やマクロファージでは、Siglec-15 発現の有無により細胞増殖能の亢進は見られなかったが、Siglec-15 発現が低下すると破骨細胞の分化は抑制された。また、Siglec-15 を発現した骨髄腫細胞は T 細胞の増殖・活性化を抑制し、更に、抗 Siglec-15 抗体によるその抑制は解除された。これらの結果から、骨髄腫の骨髄微小環境下では、Siglec-15 は骨髄腫細胞、マクロファージ、破骨細胞と T 細胞との細胞間相互作用を介して T 細胞免疫を抑制して、骨髄腫の悪性化に関与していると推察された（図 2）。また、骨髄腫治療において、免疫チェックポイント分子阻害剤の新たな標的として Siglec-15 が有用ではないかと考えられた。現在は、研究結果を纏めて、論文化を進めている。</p> <div style="text-align: center;">  <p>図1: 骨髄腫患者のSiglec-15の高発現症例は予後不良であった</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>図2: 骨髄腫微小環境において細胞間相互作用の仲介分子であるSiglec-15</p> </div>