

2024 年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

氏名	神谷高博
所属施設名	東京大学医科学研究所/慶應義塾大学
研究課題名	多発性骨髄腫の治療抵抗性に関わる不均一性とスプライシング特性の解明
研究期間	2024 年 4 月 1 日 ~ 2025 年 3 月 31 日
研究成果報告	<p>1) 論文をもって研究成果報告とする場合には以下にチェックの上、論文を添えて提出してください。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 研究結果の主な内容が含まれ、本助成を受けている事が明記された論文があるため、研究成果報告を論文に代え提出いたします。</p> <p>2) 論文がない場合には以下に報告内容を記載してください。</p> <p>多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、新規治療法の開発が進んだ現在においてもなお根治が困難とされる。近年、再発の原因となる微小残存病変の形成にはエピジェネティックな特性変化が深く関与することが示唆されている。しかし、その解析には対象細胞数の少なさなど技術的障壁も高く、治療抵抗性獲得の機序は十分に解明されていない。加えて、MM は高度な腫瘍内不均一性を有するが、近年の報告は多くが初発時・再発時の主集団 (CD38 陽性かつ CD138 陽性) のみを解析対象としており、従前より存在が指摘されてきた少数細胞からなる亜集団を含めた網羅的な評価は限定的であった。</p> <p>本研究では、新規に構築したパネルを用いたフローサイトメトリーによる腫瘍細胞分画の絞り込みと、単一細胞 RNA シーケンス (single-cell RNA sequencing: scRNA-seq) およびレパトアシーケンス (single-cell V(D)J sequencing: scVDJ-seq) との統合により、V(D)J 配列 (レパトア) に基づいた包括的な腫瘍細胞の選別を可能とし、腫瘍内不均一性と治療抵抗性との関係性およびその機序の検討を実現した。治療前後のペア検体を含む全 10 検体を解析した結果、細胞表面 CD138 陰性 (sCD138⁻) の亜集団が治療後に相対的に増加することが明らかとなった。同集団は、既報から想定される治療抵抗性集団に類似した分子生物学的特徴を呈することが示唆されたほか、RNA-binding protein 39 (RBM39) の発現上昇との関連が推測されるスプライシング変化を有していた。RBM39 は初発検体に比して再発検体で発現が上昇する傾向があり、公共データベースの解析においてもその高発現が予後不良と有意に関連していた。また、同集団に特異的な発現上昇遺伝子群を用いた MM 細胞株の CRISPR/Cas9 スクリーニングから、MM 細胞のスプライシング経路への介入に対する脆弱性が示唆された。実際に、遺伝学的・薬理的な RBM39 の機能喪失は MM 細胞株の増殖を著明に抑制し、移植マウスモデルにおいても腫瘍量を減少させて生存期間を延長した。さらに、患者検体においても、薬理的な RBM39 阻害は sCD138⁻細胞に対してより強い治療効果を示した。</p>

※提出時のファイル形式は A4 サイズ PDF データとすること

以上の知見から、希少な MM 亜集団が再発の起点となり得ること、ならびにその治療抵抗性獲得には、関連因子の発現上昇に起因するスプライシング制御の変化が関与することが示唆された。RBM39 などを用いたスプライシング経路の標的化は、既存治療への耐性機序を克服する MM の新規治療戦略になり得ると考えられた。

(Kamiya T, Ajiro M, Oshima M, et al. *Blood Cancer Discov.* 2025;6(6):602-622.)