

論文の要旨

申請者 前川 隆 彰

研究論文題目

骨髄線維症における単球由来 fibrocyte の役割及びその制御についての検討

1 目 的

fibrocyte は 1994 年に報告されたマクロファージと線維芽細胞両方の性質を持つ単球由来の細胞であり、これまでに種々の臓器の線維化との関連が報告されてきたが、2016 年に初めて原発性骨髄線維症との関連が報告された。本研究の目的は、fibrocyte が骨髄線維症の発症に関わる機序を解明するとともに、fibrocyte の制御により骨髄線維症を抑制する方法を開発することである。

2 対象並びに方法

SV40T マウスの単球から fibrocyte を分化させ、限界希釈法を用いてクローニングした後 33°C の環境下で腫瘍化させることにより、single cell から細胞株を樹立した。この細胞株を用いて種々のサイトカインが fibrocyte の分化に与える効果について検討した。また、thrombopoietin (TPO) 受容体作動薬である romiplostim (Rom) の大量投与により骨髄線維症モデルマウスを作成し、このモデルに対し clodronate liposomes によるマクロファージ除去を行うことで骨髄線維化や脾腫に与える影響を解析した。さらに、健常者 6 名及び骨髄線維症患者 24 名の間で末梢血単球の SLAMF7 の発現についてフローサイトメトリーを用いて比較した。加えて、抗 SLAMF7 抗体の elotuzumab (Elo) が in vitro でヒト末梢血単球からの fibrocyte の分化に与える影響及び、ヒト臍帯血を移植した NOG マウスを用いた骨髄線維化モデルに対する Elo の効果について評価した。

3 成 績

SV40T マウスから温度感受性に腫瘍化の on/off を切り替えられる fibrocyte の細胞株を樹立し、その解析から fibrocyte が TPO に反応して分化することを見出した。また、簡便かつ再現性の高い Rom 誘導性骨髄線維症モデルを作成し、これを用いて TPO 受容体刺激がマクロファージから fibrocyte への分化を促進すること、またマクロファージの除去により骨髄線維化や脾腫が抑制されることを証明した。さらに、fibrocyte には SLAMF7 が高発現しており、骨髄線維症患者の末梢血単球では健常人と比較して SLAMF7 を高発現している単球が増加していることを見出した。加えて、Elo が in vitro 及び in vivo で fibrocyte の分化を抑制し、骨髄線維症の症状を軽減することを証明した。

4 考 察

最初の報告から 20 余年が経過しているにも関わらず、未だに fibrocyte の特異的なマーカーや効率的な分化・増殖方法は見つかっておらず、細胞の分離や培養実験が困難であることが研究の大きな障害となっていた。そのため、fibrocyte の研究を進める基礎として fibrocyte の細胞株を樹立した。今後この細胞株に対して次世代シーケンシングなどの手法による解析を加えることで、fibrocyte の特異的なマーカーや分化に関わる遺伝子などの解明を計画している。一方で、fibrocyte を標的とした治療は抗線維化療法の特ピックであり、fibrocyte の分化阻害剤である serum amyloid P (PRM-151) は一部の骨髄線維症患者において線維化を改善し、大きな注目を集めている。抗 SLAMF7 抗体である Elo は既に多発性骨髄腫に対して臨床応用されている薬剤であり、その安全性は証明されていることから、次の段階として骨髄線維症患者に対する Elo の安全性及び有効性を検証する臨床研究を計画している。

5 結 論

単球由来の fibrocyte が骨髄線維症発症に関わる機序について研究を行った。また、薬剤を用いた fibrocyte の除去もしくは分化阻害により骨髄線維症が軽減されることを証明した。本研究は、骨髄線維症の機序の解明及び新しい作用機序を介した治療法開発に資するものと考えられる。