

多発性骨髄腫の発症と進展のメカニズム

POINT

1. 骨髄腫細胞は、主に post-germinal center B 細胞由来である。
2. MM は、MGUS を経て発症する。
3. MM の病勢は、clonal evolution でなく Darwinian branching model で進行する。
4. 骨髄腫細胞には、エピジェネティックな変化が認められる。

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、B 細胞系の最終分化段階の抗体産生細胞である形質細胞が腫瘍化したものであり、広義に解釈すれば悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) の一つである。また 2008 年に改訂された WHO の造血器/リンパ組織腫瘍分類では、mature B-cell neoplasms 中の plasma cell neoplasms に入る¹⁾。主たる増殖の場は骨髄 (bone marrow: BM) であり、骨や軟部組織に腫瘤形成を特徴とする plasmacytoma とは病態が異なる。免疫グロブリン H (IgH) 鎖遺伝子の解析から、MM における細胞の腫瘍化は主に post 胚中心 (germinal center: GC) 由来の B 細胞 (形質細胞) とされるが、多くの B 細胞性リンパ腫と異なり CD19 は陰性である。また細胞の活性化マーカーである CD38 は強陽性を示す。最近、固形がんを含めがん幹細胞の同定とその特徴を解明しようとする研究が盛んであるが、最初に腫瘍化した骨髄腫細胞の元となる細胞は、自己複製能と増殖能を兼ね備えた薬剤抵抗性のいわゆる「がん幹細胞」とは別物と考える。ここでは MM の発症と進展のメカニズムを仮説も交えながら概説する。

B 細胞分化と MM の起源

ヒトの免疫グロブリン H (IgH) 鎖遺伝子は染色体 14 番長腕 (14q32) に位置し、BM で造血幹細胞から B リンパ球への分化が決定された後、B 細胞の分化に伴い IgH 鎖遺伝子の可変領域 (variable region: VDJ 領域) は再構成される。その後抗原刺激を受けるとリンパ節の GC へ移動し、抗原に親和性を獲得するため体細胞超変異 (somatic hypermutation) と定常領域 (constant region: C 領域) のクラススイッ

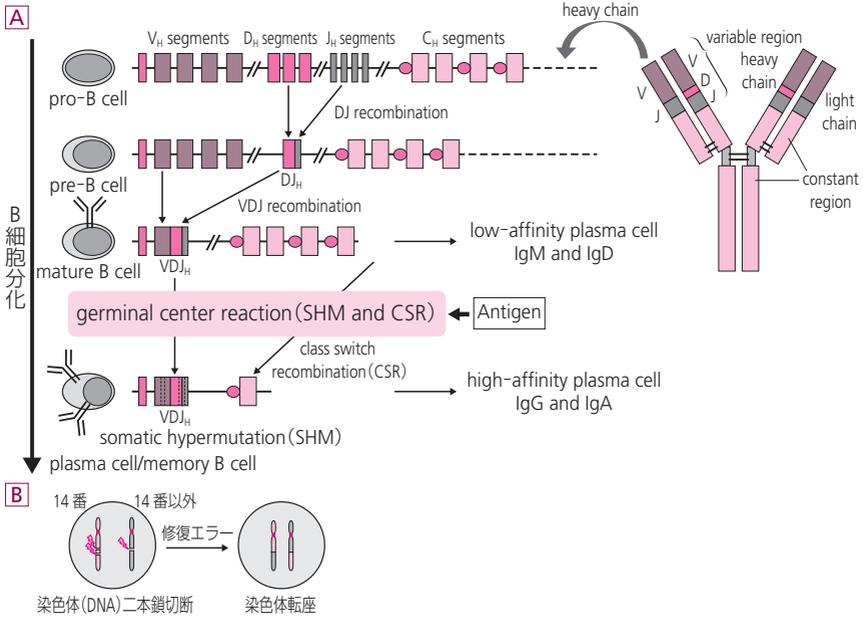


図1 B細胞/形質細胞分化

(A) ヒトのIgHは染色体14番長腕(14q32)に位置し、骨髄で幹細胞からB細胞への分化が決定された後、B細胞の分化に伴いIgH鎖遺伝子のVDJ領域は再構成される。その後抗原(antigen)刺激を受けるとリンパ節のGCに移動し、抗原に親和性を獲得するため体細胞超変異とC領域のCSRを起こしIgGやIgA産生形質細胞に分化する。(B)上記の再構成やCSRはDNAの2本鎖切断が起こっており、このとき14番染色体以外の染色体にも同様のことが起こった場合、染色体相互転座の起こる可能性が生じる。(González D, et al. Blood. 2007; 110: 3112-21¹⁵⁾およびMorgan GJ, et al. Nat Rev Cancer. 2012; 12: 335-48¹⁶⁾)

チ(class switch recombination: CSR)を起こしIgGやIgA産生形質細胞に分化する。IgH鎖遺伝子の再構成やCSRはDNAの2本鎖切断が起こっており、このとき14番染色体以外の染色体にも同様のことが起これば染色体相互転座の可能性が生じる(図1)。骨髄腫細胞の腫瘍起源は、主にこの染色体14番長腕と他の染色体が相互転座を起こしたB細胞であると考えられており、14番染色体の切断点の解析からCSR時のB細胞由来とされるが、染色体転座t(11;14)やt(14;20)を有するMMの中には、骨髄でのDJ再構成時のB細胞由来(early pro-B cell)のものがあることが報告されている²⁾。また14番染色体との相互転座の染色体として11q13や4p16, 6p21, 16q23などの頻度が高いが、染色体相互転座の起こりやすさに核内での染色体相互の位置も関係するようである³⁾。また染色体相互転座以外では高二倍体化(hyperdiploidy)があり、染色体3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21などのtrisomy

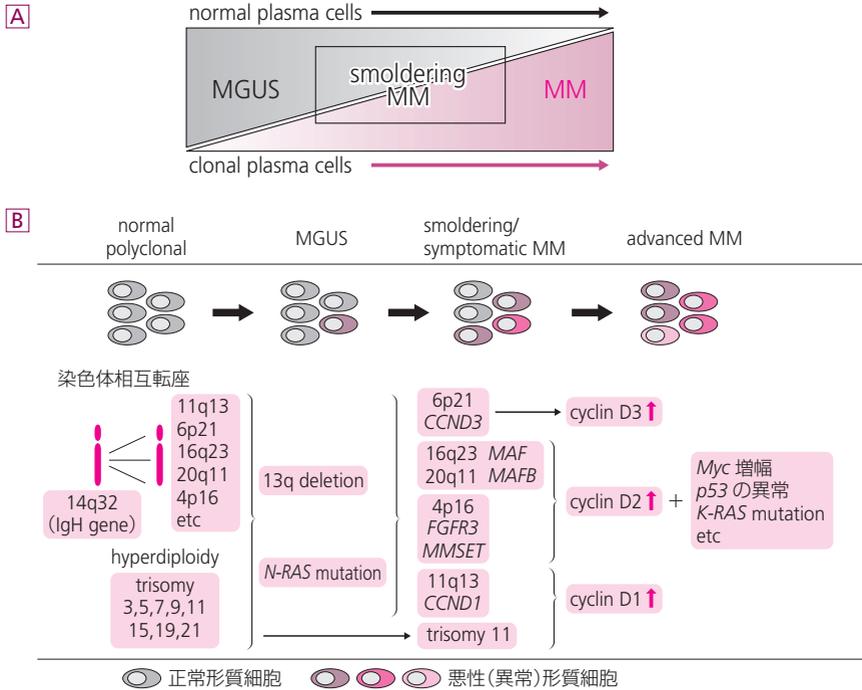


図2 MGUS から MM への進展と染色体および遺伝子異常

(A) MM は原則として全例 MGUS を経て発症するとされる⁶⁾。(B) MM における異常クローンの発生は、まず post-germinal center の B 細胞において 14 番染色体と他の染色体間の相互転座や染色体の高二倍体化が起こる。MGUS の段階で既に 13q 欠失や *N-RAS* の mutation が認められ、進行した MM では *Myc* や *p53* の異常をはじめ、いろいろな遺伝子変異を認めるようになる。
(Kuehl WM, et al. J Clin Invest. 2012; 122: 3456-63)¹⁷⁾

が多い。さらに高二倍体化染色体をもつ MM では、染色体 13q14 欠失や IgH 鎖遺伝子の転座の頻度が低い。

転座型染色体形成を中心に考えると、骨髄腫細胞誕生の最初のヒットは、B 細胞の分化の過程で、CSR または VDJ 再構成時の 14 番染色体が他の染色体との相互転座を起こした B 細胞ということになる。しかし、そうであれば MM がもっと若年層から発症してもよさそうであるが、実際は高齢者に多い病気である。相互転座における 14 番染色体の相手方の染色体 (DNA) 切断が、加齢に伴う DNA の脆弱化か何か別の原因で DNA の 2 本鎖切断が起こらなければならない。米国ミネソタ州の住民調査では、加齢に伴い末梢血にモノクローナルな B 細胞の増加を認め、意義不明な単クローン性免疫グロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined sig-

nificance: MGUS) を50歳代で約3%, 70歳代で約5%, 85歳以上で7.5%認めている⁴⁾。DNAの2本鎖切断は高線量の放射線被曝によって起こることはよく知られたことであるが、広島・長崎の原爆被爆者の疫学調査でMMの増加は認められておらず、一方で長崎の被爆者では若年の近距離被爆者でMGUSの増加を認めている⁵⁾。

MMは原則として全例MGUSを経て発症するとされる⁶⁾(図2)。MGUSからMMへの進行は年1%であることから、14番染色体転座の起こったB細胞または形質細胞

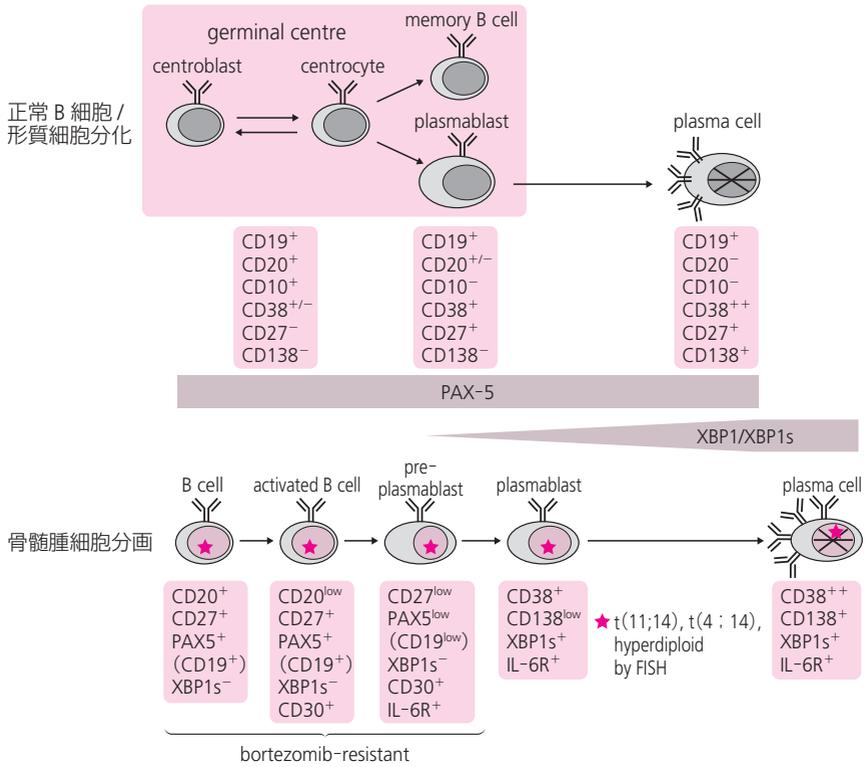


図3 正常 B 細胞/形質細胞分化および MM 細胞の形質変化に伴う細胞表面抗原と転写調節因子発現の変化

細胞表面抗原解析で重要なことは、正常形質細胞は CD19⁺/CD38⁺/CD138⁺であり、骨髄腫細胞は CD19⁻/CD38⁺/CD138⁺である。これは CD19 の転写調節因子である PAX-5 が MM 細胞で発現しないことによる。また形質細胞や骨髄腫細胞は免疫グロブリンを産生するため細胞に小胞体ストレスが発生するが、骨髄腫細胞では小胞体ストレス反応のため XBP1 がスプライシングされた活性型 XBP1s の発現を認める。染色体転座 t(11;14) をもつ MM 患者の解析で、ボルテゾミブに耐性細胞は XBP1s⁻であった⁷⁾。(Leung-Hagesteijn C, et al. Cancer Cell. 2013; 24: 289-304⁷⁾および Morgan GJ, et al. Nat Rev Cancer. 2012; 12: 335-48¹⁶⁾)

が誕生したとしても、MMに進行するまでには高齢者においてその増加が特徴的な固形がんや骨髄異形成症候群のように、転座を起こしたB細胞または形質細胞に数種類の遺伝子の somatic mutation の蓄積が必要なかもしれない。しかし最近この clonal evolution の考え方は後述するように否定的となっており、クローナルなB細胞や形質細胞を増殖するためのBM微小環境の整備などのまた別の要因が必要なかもしれない。またDNA 2本鎖切断の修復には、非相同末端結合 (nonhomologous end-joining: NHEJ) と相同組換え修復 (homologous recombination repair: HRR) があるが、VDJ再構成とCSRはNHEJの機序と類似の方法でDNAが再結合される。したがって、このDNA切断の修復過程に異常があっても染色体転座の原因となることが推測される。

Leung-Hagesteijnらは、染色体転座t(11;14)またはt(4;14)をもつMM患者や染色体5, 9, 15番trisomyをもつMM患者のBM単核球中のB細胞(CD20⁺CD38⁻CD138⁻)分画にFISH法でIgH/CCND1またはIgH/FGFR3の融合シグナルや高二倍体染色体を認め、ボルテゾミブに耐性であったと報告している⁷⁾。これは骨髄腫細胞の誕生が形質細胞ではなくB細胞の段階で起こっていることを支持するものである(図3)。

MMの病勢の進展

ここ数年、MMに対する新規薬剤を用いた治療によって、MMの治療成績の進歩は著しい。しかし、自己造血幹細胞移植併用のメルファラン大量療法(ASCT)で完全奏効(complete response: CR)に至ったとしても、それを維持できる治療方法やASCTに代わる治療方法は確立されていない。また化学療法によって可能な限り腫瘍細胞を減らしておいた方(深いCR)が、その後再発までの期間が延長可能であることがわかっていながら、MGUSやくすぶり型MMのような腫瘍細胞の少ない時期での治療開始は推奨されていない。MMはヘテロな細胞集団であるといわれるが、症候性MMになって治療を開始しても、当然化学療法による「一斉清掃」には至らないことは予想可能である。この薬剤抵抗性の骨髄腫細胞の供給元をMMにおけるがん幹細胞と考える。

最近 whole-genome sequencing (WGS) により、染色体転座t(4;14)をもつMM患者の診断時と治療後5年間で3回の再発時のサンプルを用いて、遺伝子の single-nucleotide variants (SNVs) 解析が行われた。その結果、全経過を通して認められた共通のSNVs以外に、1回目と3回目の再発時には新たなSNVsが出現し、一方で1回目の再発時には診断時に認めたSNVsで消失したのもあったが、それら