

(様式6)

石原 領 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Myeloma Microenvironmental TIMP1 Induces the Invasive Phenotype in Fibroblasts to Modulate Disease Progression.

(骨髄腫における微小環境中のTIMP1は病気の進展を調節するために線維芽細胞の浸潤を引き起こす)

International Journal of Molecular Sciences 24(3):2216, 2023

Rei Ishihara, Tsukasa Oda, Yuki Murakami, Ikuko Matsumura, Saki Watanabe, Yuta Asao, Yuta Masuda, Nanami Gotoh, Tetsuhiro Kasamatsu, Hisashi Takei, Nobuhiko Kobayashi, Nobuo Sasaki, Takayuki Saitoh, Hirokazu Murakami, Hiroshi Handa

論文の要旨及び判定理由

生体は細胞と細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) で構成されているが、Matrix metalloproteinases (MMPs)は、ECMを分解することでがんをはじめとする種々の疾患の組織の破壊に関与している。他方 Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)は内在性の MMPs 阻害因子であり、MMPs 抑制による線維化に寄与している。TIMPs には TIMP1-4 の 4 種類が知られているが、TIMP-1 の血清中の高値が多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM) で知られているため、本研究では TIMP-1 が MM の病態にどのように関与しているかを臨床検体と培養細胞を用いて検討した。その結果、血清中の TIMP-1 濃度は MM の前駆病変である monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に比較して MM で有意に高く、くすぶり型 MM よりも MM において有意に高かった。また、完全寛解時の血中 TIMP-1 濃度は、新規診断 MM (NDMM) よりも有意に低下していた。国際ステージングシステム (ISS) のステージや改定 ISS のステージでみた場合は、ISS のステージが高くなるほど血中の TIMP-1 濃度は有意に上昇していた。また、血中の TIMP-1 濃度と骨髄中の異常形質細胞 (CD56+CD19-) の比率は有意な正の相関を示した。他方、骨髄腫細胞の TIMP-1 mRNA レベルを検討したところ、MGUS よりも MM において有意に上昇しており、血中の TIMP-1 濃度とも正の相関を示した。他方、完全寛解期の TIMP-1 mRNA レベルは NDMM よりも有意に低下していたが、MGUS やくすぶり型 MM に比較して、TIMP-1 mRNA レベルは MM において有意に上昇することはなかった。染色体の核型別に TIMP-1 mRNA レベルと血中の TIMP-1 濃度を比較した場合、TIMP-1 mRNA レベルは t(4;14)にて他の核型よりも有意に高かったが、血中の TIMP-1 濃度は del17p が最も高く、TIMP-1 mRNA レベルと血中の TIMP-1 濃度の間に明確な相関はみられなかった。また予後との関係でみると、血中の TIMP-1 濃度は、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)、再発後生存期間 (PPS) のうち、OS と PPS において TIMP-1 濃度高値群の予後が有意に悪かった。他方、TIMP-1 mRNA レベルは OS、PFS の両方で TIMP-1 mRNA 高値群と低値群間の予後の差はみられなかった。次に線維芽細胞 (OUMS と HS-5) を用いて浸潤能と TIMP-1 との関連を三次元スフェロイド浸潤アッセイで検討した。いずれの細胞でも TIMP-1 添加で浸潤能が高まり、TIMP-1 抗体の添加で浸潤能が抑制された。さらに患者血清添加時に比較して、両細胞の浸潤能は抗

TIMP-1 抗体添加で抑制された。さらに OUMS 線維芽細胞と KMM1 骨髄腫細胞を共培養した場合、OUMS 細胞が広がった後を追うように KMM1 細胞が広がる様子が確認できた。最後に OUMS 細胞の TIMP-1 添加の有無によるトランスクリプトーム解析を行ってみたところ、88 遺伝子が無添加に比較して有意に上昇、60 遺伝子が有意に低下した。上昇群の遺伝子は最も上昇率が高い順に Cell projection assembly, ケモカイン受容体結合, 好酸球浸潤などに寄与する分子群であった。

以上の結果は骨髄腫細胞自体だけではなく、周囲の線維芽細胞などの間質の細胞が相互作用することで骨髄腫が進展してゆくことを示す結果であり意義深い。

これらの結果は今後の血液学、保健学の発展に少なからず寄与すると認められ、博士（保健学）の学位に価すると思われる。

令和5年5月9日

審査委員

主査	群馬大学大学院教授 生体情報検査科学講座	齊 尾 征 直 印
副査	群馬大学大学院教授 生体情報検査科学講座	中 村 和 裕 印
副査	群馬大学大学院准教授 生体情報検査科学講座	松 井 弘 樹 印

参考論文

なし