

論文内容の要旨

The levels of serum soluble CD86 are correlated with the expression of CD86 variant 3 gene and are prognostic indicators in patients with myeloma

血清可溶型 CD86 濃度は CD86 variant 3 遺伝子発現と相関し、多発性骨髄腫における予後指標となる

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野
研究生 木下量介

Experimental Hematology, volume 121, 2023 掲載

多発性骨髄腫(MM)は骨髄中の異常な形質細胞が増殖し、貧血、骨折、高カルシウム血症、腎不全などを引き起こす血液腫瘍である。MM はヘテロな疾患単位であり、治療戦略として正確に予後予測を行うことが重要である。これまで、MM の予後予測には、血清 LDH、 β_2 ミクログロブリンなどが用いられてきたが、血液腫瘍の患者血清で検出された種々の可溶性免疫関連分子も病勢進行および予後と関連することが報告されている。

B7 ファミリー分子である CD86 は膜貫通型糖蛋白であり、正常形質細胞よりも MM 患者の異常形質細胞に有意に高発現していることが知られている。また、腫瘍細胞における CD86 高発現は MM および急性骨髄性白血病における予後不良に関連していることが報告されている。そこで本研究では、MM 患者における可溶性 CD86(sCD86)の発現性とその臨床的意義、さらには、sCD86 の産生機序について検討した。

103 名の初発 MM 患者(無症候性 18 名、症候性 85 名)から、血清および骨髄形質細胞における sCD86 濃度と細胞表面 CD86 発現を評価した。診断からの追跡期間中央値は 13 ヶ月(0-42 ヶ月)だった。

ELISA を用いて、正常コントロール 16 例、MGUS 10 例、初発 MM 103 例の血清 sCD86 濃度を測定した。血清 sCD86 濃度は無症候性(中央値 0.22 ng/mL, range 0-3.22)および症候性 MM(中央値 1.70 ng/mL, range 0-15.28)で検出されたが、MGUS および正常コントロールではほとんど検出されなかった。MM 患者の中では、sCD86 濃度は無症候性と比較して症候性 MM で有意に高値だった。また、病期進行に伴い上昇していた。

ROC 曲線から、sCD86 濃度 2.18 ng/mL をカットオフ値とし、血清 sCD86 濃度高値群(≥ 2.18 ng/mL, $n=38$)と低値群(< 2.18 ng/mL, $n=65$)に分けて臨床背景を比較した。sCD86 高値群は低値群と比較し、症候性 MM に進展しやすく($p=0.0147$)、ISS、R-ISS、DS は進行しており($p=0.0137$, $p=0.0142$, $p=0.0011$)、骨病変は進行していた($p=0.0051$)。また、高値群は低値群と比較し、骨髄中の形質細胞割合、補正カルシウム濃度、血清クレアチニン値、血清 β_2 ミクログロブリン値が有意に上昇しており、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、血小板数は有意に減少していた。さらに、sCD86 高値群は有意に全生存期間(OS)の短縮を認めた($p=0.030$)。多変量解析では、血清 sCD86 高値 [$p=0.028$, HR 3.27 (95% CI: 1.73-9.43)]、LDH 高値 [0.003, 4.96 (1.73-14.2)]、アルブミン低値 [0.015, 4.51 (1.34-15.2)]の 3 つの独立した OS 不良因子が抽出された。

mRNA の選択的スプライシングを介した CD86 variant 3(膜貫通ドメイン領域をコードする exon 6 欠失が特徴)の産生は sCD86 発生と関連があると報告されている。そこで、MM 患者の CD86 variant 3 の発現性を、CD86 mRNA の RT-PCR を用いて解析した。その結果、CD86 variant 3 mRNA は MM 患者で高発現だった。さらに、MM 患者の骨髄単核球から MM 細胞とその他の細胞に分けて variant 3 mRNA の発現性を検討したところ、variant 3 は MM 細胞において有意に高発現していた。次に、MM 患者の血清 sCD86 濃度と CD86 variant 3 発現性の関連性を検討した。血清 sCD86 濃度は CD86 variant 3 の mRNA 発現性と有意に相関していた($r=0.529$, $p=0.0225$)。また、variant 3 の PCR 産物は sCD86 高値群で検出され、real-time

PCR でも同様だった。これらの所見から、sCD86 は CD86 variant 3 発現から産生されており、CD86 の細胞外ドメインの切断によるものではないことが示唆された。

本研究では、血清 sCD86 濃度は MM の病期進行とともに上昇し、sCD86 高値の MM 患者では病勢が進行しており OS が短いことを示した。sCD86 濃度は骨髄中の形質細胞割合および血清 B2 ミクログロブリンと有意に相関していたが、LDH 高値やアルブミン低値と同様に、血清 sCD86 濃度高値は OS 不良の独立因子だった。骨髄検体と異なり、血清検体は採取が容易であり、sCD86 は簡便に測定可能なマーカーである。血清 sCD86 は初発 MM 患者の予後予測因子として有用と考えられる。血清 sCD86 と MM 病勢進行や免疫機構の関連性を解明するために、今後さらなる検討が必要である。