

研究題目 SLAMF7 を介する炎症性腫瘍微小環境の形成機序の解明と その炎症性環境を標的とする新規治療法の開発

研究組織

研究代表者：原田武志（徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野）

共同研究者：小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所 細胞情報学分野）

研究分担者：井上雄介（徳島大学病院臨床検査部）

研究分担者：寺町順平（岡山大学学術研究院医歯薬学域 口腔機能解剖学分野）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

多発性骨髄腫 (MM) は、骨髄内で MM 細胞が増殖し、骨破壊と T 細胞疲弊が惹起される難治性の造血器悪性腫瘍である。MM 細胞では SLAMF7 が高発現しているが、その意義は不明である。scRNA-seq 解析からは、SLAMF7 発現を増強する難治性 MM の腫瘍環境では、マクロファージの炎症性変化が報告されている (Tirier SM. *Nat Commun.* 2021)。本研究では、骨破壊をきたす MM 微小環境形成における SLAMF7 の発現意義を明らかにする目的で、MM 細胞、単球由来の破骨細胞とマクロファージに焦点を当てて解析を進める。

[1-2] 研究の方法・経過

破骨細胞への分化誘導は M-CSF と RANK ligand を使用し、マクロファージへの分化には PMA を、さらに炎症性マクロファージへの分化は LPS と IFN- γ を用いて行った。細胞生存・増殖能の評価は CCK-8 アッセイで、蛋白発現変化解析はフローサイトメトリー法とウエスタンブロット法で評価した。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

SLAMF7 を発現する MM 細胞株 MM.1S と H929 に、抗 SLAMF7 アゴニスト抗体を作用させると、明らかな MM 細胞数の増加は認めなかったが、CCK-8 アッセイでは有意な変化を認めなかった。本アッセイ原理からは、SLAMF7 を介する刺激が、MM 細胞の増殖とは関係なく細胞の代謝変容を来している可能性が示唆された。

健常人末梢血単核細胞から抽出した CD14 陽性細胞を破骨細胞へ分化させると、SLAMF7 の

発現が高まった。ヒト単球系細胞株 THP-1 または健常人末梢血由来 CD14 陽性細胞をマクロファージへ分化させることで、SLAMF7 の発現が上昇し、LPS と IFN- γ による炎症性マクロファージへの分化刺激では、更なる SLAMF7 の発現の亢進を認めた。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

MM 細胞、破骨細胞、マクロファージ、SLAMF7 発現 T 細胞の間で、SLAMF7 を介する細胞間接着が、各細胞にどのような変化をもたらすかについて、今後はプロテオーム解析を駆使して検討を進める。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

なし

[3-2] 学会発表

なし

[3-3] 成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

マクロファージ誘導後に LPS と IFN- γ 刺激あるいは、抗 SLAMF7 アゴニスト抗体で処理し、リン酸化プロテオーム解析を用いて、SLAMF7 の下流で変化する因子の同定を行う予定である。CRISPR-Cas9 システムによる SLAMF7 発現欠損単球系細胞株 THP-1 と U-937 を樹立する。SLAMF7 発現欠損マクロファージと T 細胞、MM 細胞との共培養系を用いて、T 細胞フィットネスおよび MM 細胞の代謝変容に関する解析を進める。