

31L-am15

薬剤耐性における骨髄微小環境の働きについて

○小嶋 洋輔¹, 倉田 盛人^{1,4}, 中川 靖章², 村山 寿彦³, 梅田 茂明¹, 鈴木 志保¹, 中村 卓郎⁴, 北川 昌伸¹ (¹東京医歯大院医歯 包括病理学, ²日赤医療セ, ³熊本医療セ, ⁴癌研)

骨髄における微小環境は、正常骨髄細胞の分化・増殖に必要なだけでなく、造血器腫瘍の発生・維持にも重要な作用を及ぼしていると考えられている。近年この微小環境が白血病幹細胞などの薬剤耐性にも働いているとの報告も見られる。そこで今回我々は幼弱な細胞から成熟細胞まで見られる慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) を対象として、細胞分化と骨髄微小環境における薬剤耐性獲得の機序について解析を行った。具体的には薬剤耐性に関与している multidrug resistance protein 1 (MDR1) と骨髄微小環境で作用するケモカインである CXCL12 の関係性を調べた。症例は健常者と CML 患者の骨髄凍結材料 (正常骨髄検体: 9 症例, CML 骨髄検体: 22 症例) を使用し、MDR1、CXCL12 の発現量を定量的 PCR により検討した。その結果、MDR1、CXCL12 のどちらも CML の骨髄では発現量が有意に高かった。また、CXCL12 の発現量の高い群においては MDR1 の発現量が有意に高いという結果が得られ、CXCL12 の存在が MDR1 の発現亢進に関与する可能性が考えられた。また、免疫組織化学的染色において、MDR1 は血管周囲に集簇している幼若な細胞に多く陽性像を認め、CXCL12 の発現が高い部分に一致する傾向が見られた。一方、*in vitro* の実験系において CML 細胞株 K562 と骨髄間質細胞株 OP9 を co-culture することにより、腫瘍細胞が骨髄間質細胞と擬似的に相互作用する状況を作り出した。その結果、co-culture した K562 における MDR1 の発現が上昇する現象が見られた。これらの結果より、造血器腫瘍が骨髄間質細胞と相互作用することによって、MDR1 の発現が増強され、薬剤耐性を獲得している可能性が示唆された。