

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻 4年

口腔顎顔面矯正学分野 谷本 幸多朗

1. 研究目的と成果内容

多発性骨髄腫は形質細胞の悪性化による完治困難な血液疾患である。本疾患の特徴的な臨床症状に、骨破壊病変の形成があり、進行すると重度の骨痛や腰椎の圧迫骨折等を引き起こし、寝たきりや下半身麻痺の状態となり予後不良となるため、これをいかに防ぐかが重要な臨床課題と考えられる。

私は寝たきりによる免荷モデルとして右側坐骨神経を切除したマウスと、神経障害への影響を失くすために右側をギブス固定した2つのモデルマウスを用いて実験を行った。免荷を行って2週後に撮影したCT撮影の骨形態計測の結果から海綿骨量の減少が認められた。Real-time PCRによって骨細胞からのRANKL発現量の上昇が認められた。5 TGM1マウス骨髄腫細胞を右側脛骨骨髓内に移植し、移植後4週経過したマウスをIVISイメージにより撮影を行ったところ免荷モデルマウスで骨髄腫の進展が加速していることが認められた。また、破骨細胞活性抑制剤であるゾレドロン酸を投与すると、骨髄腫の進展が抑制された。さらに、同一個体にて左側下肢をsham control群とし、右側下肢に免荷を行い両側に骨髄腫細胞を移植したところ、免荷を行った右側下肢で腫瘍の進展が加速された。興味深いことにいくつかのマウスでは髄外に病変を形成していることを認めたため、右側下肢に緑色に発色する*GFP*を、左側下肢に赤色に発色する*RFP*をそれぞれ遺伝子導入した骨髄腫細胞を移植し観察を行った。その結果、髄外に形成されていた病変は緑色に発色していたため、免荷を行った右側下肢から髄外へ転移したことが認められた。加えて血中の細胞数を図ったところ*GFP*細胞の発現量が多く認められた。

以上より、寝たきり状態で力学的負荷がかからなくなると癌の進行を早め、さらに遠隔組織に転移し、病変の形成を促進することが認められた。よって、習慣化された運動やリハビリテーションによって身体に力学的負荷を与えることは癌の進行を抑制するとともに、予後を安定させることが示唆された。今後はさらに詳細な分子メカニズムを解明し、新たな治療法を解明していきたい。

2. 自己評価

これまでに得られた結果より、寝たきりによる免荷は腫瘍の進展を早めるだけでなく、髄外病変の形成を促進し予後を悪化することが示唆された。また、国内外の学会にて研究成果

を発表することができたことは今後の研究を進めていくうえで大きな自信にもなった。今後はより詳細なメカニズムを解明し、新たな治療法およびリハビリテーションの確立を目指して研究に励んでいきたい。

3. 学会発表

1. 谷本幸多朗、日浅雅博、田中栄二、安倍正博 Mechanical unloading aggravates myeloma tumor expansion. 第82回日本血液学会 2020.10 オンライン開催（口演発表）
2. 谷本幸多朗、日浅雅博、田中栄二、安倍正博 不動は骨吸収と骨髄腫進展を促進させる 第38回日本骨代謝学会 2020.10 オンライン開催（口演発表）
3. Kotaro Tanimoto, Masahiro Hiasa, Eiji Tanaka, Masahiro Abe; Mechanical unloading enhances bone destruction and tumor expansion in multiple myeloma: critical roles of osteocytic RANKL induction
European Calcified Tissue Society Congress 2020 2020.Oct オンライン開催（ポスター発表）
4. 谷本幸多朗、日浅雅博、田中栄二、安倍正博 Immobilization accelerates bone loss and myeloma tumor expansion. 国際矯正歯科会議世界大会 2020.10 オンライン開催（ポスター発表）

4. 論文

現在 Hematologica に投稿し major revision の査読結果を得たため、追加実験を実施している。