

## 骨髄腫細胞により亢進される骨吸収に対する新規骨吸収抑制薬の作用に関する検討

### 1. 研究の概要

多発性骨髄腫は進行性の広範な骨破壊をきたし、骨折や高カルシウム血症を併発する予後不良の疾患である。骨髄腫細胞により形成・活性化された破骨細胞が骨吸収を亢進させるのみならず、骨髄腫細胞の生育・増殖に好適な骨髄微小環境の重要な構成要素であると考えられている。従って、破骨細胞による骨吸収の抑制をもたらす治療法の開発は本症における重要な臨床課題である。本研究では、骨髄腫細胞によって促進された骨吸収に対するカテプシン K 阻害剤の治療効果を調べる目的で、家兔骨髄細胞を用いた骨髄腫骨病変の *in vitro* ならびに *in vivo* 評価系を確立する。

### 2. 研究成果の概要

骨片上で骨髄腫細胞株と家兔骨髄細胞を共培養すると、TRAP 染色陽性の多核細胞（破骨細胞）と骨吸収窩の数が著増した。カテプシン K 阻害剤を添加すると骨吸収窩の形成をほぼ完全に抑制したことより、カテプシン K 阻害剤は骨髄腫細胞による骨吸収の亢進に対する治療薬として有用であることが示唆された。次に、カテプシン K 阻害剤の生体内での治療効果を検討するために、骨髄環境に依存した増殖を示す IL-6 依存性骨髄腫細胞株 INA6 を用い骨髄腫骨病変が再現できる骨髄腫動物モデルの作成を検討した。骨髄内に限局した腫瘍病変を作製する目的で、骨髄腔が大きく画像による骨吸収病変の観察が容易である家兔大腿骨を無菌的に取り出し、SCID マウスの背部皮下に移植した（SCID-rab モデル）。家兔大腿骨の生着を確認後、家兔大腿骨の骨髄腔内に直接注射針で INA6 細胞を注入した。4 週後マウス血中に INA-6 が産生する腫瘍マーカーであるヒト sIL-6R が増加し、さらに 6 週後家兔大腿骨に画像上骨吸収像がみられ病理組織では骨髄腫細胞の骨髄内増殖と破骨細胞の増加ならびに骨浸食が認められた。このように、家兔骨髄細胞を用いた *in vitro* の骨髄腫細胞による破骨細胞機能の評価系、ならびに家兔大腿骨を用いた SCID-rab モデルによる骨髄腫骨病変の *in vivo* 評価系が確立された。