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、骨髄腫骨病変の in vitro ならびに in vivo 評価系を用い、骨髄腫骨病変形成と腫瘍進展に対する新規骨吸収抑制薬の治療効果を調べる。

２．研究成果の概要

新規骨吸収抑制薬は、骨片上での骨髄腫細胞と家兎骨髄細胞の共培養による TRAP 染色陽性の多核細胞（破骨細胞）形成を抑制しなかったが、骨吸収窩の数の増加を著明に抑制した。また、新規骨吸収抑制薬は培養骨髄腫細胞の増殖や骨芽細胞分化に対しては直接的な影響はなかった。次に、新規骨吸収抑制薬の生体内での治療効果を検討するために、SCID マウスの背部皮下に摘出家兎大腿骨を移植し、生着後その骨髄腔内に直接注射針でヒト骨髄腫細胞株 INA6 細胞を注入し、家兎骨内のみに骨髄腫病変が形成される骨髄腫動物モデル（SCID-rab モデル）を作製した。この骨髄腫動物モデルに新規骨吸収抑制薬の混餌あるいは通常飼料を１８日間投与した。両群間でマウス体重に有意差は認められなかった。その後家兎大腿骨を摘出し、μ-CT による画像検査および病理組織学的検討を行った。コントロール群では、皮質骨が著明に減少し、腫瘍細胞が骨髄内を充満し骨外に進展していた。しかし、新規骨吸収抑制薬阻害剤の治療群では、骨量は保たれ骨髄内部には腫瘍量は少なく骨外で腫瘍が増大していた。以上の結果から、新規骨吸収抑制薬は、骨髄腫における骨吸収の亢進を抑制し、骨破壊を防止する作用があると考えられた。また、新規骨吸収抑制薬は直接的な抗腫瘍活性は示さないものの骨髄内での腫瘍進展が抑制されており、その骨破壊防止効果と腫瘍増殖の抑制との関連が示唆された。