

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、*in vitro* ならびに *in vivo* 評価系を用い、新規骨吸収抑制薬の骨髄腫骨病変形成に対する効果と骨形成誘導活性を調べる。

2. 研究成果の概要

SCID マウスの背部皮下に摘出家兔大腿骨を移植し、生着後その骨髄腔内にヒト骨髄腫細胞株 INA6 細胞を注入し、家兔骨のみに骨髄腫病変を形成す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 日間投与したところ、骨破壊病変の形成が抑制され、骨病変部骨髄内には骨がむしろ充満し、骨髄内部の腫瘍量は少なくなっていた。前骨芽細胞株 MC3T3-E1 を β -glycerophosphate と vitamin C を含む分化誘導培地で単独培養すると、BMP-2 の非存在下では 14 日後も石灰化結節の形成がほとんど見られなかったが、家兔骨髄細胞あるいはマウス骨髄細胞から培養ウェル上に形成させた破骨細胞と MC3T3-E1 細胞を共培養すると、BMP-2 の非存在下でも 14 日後には著明な石灰化結節の形成を認めた。新規骨吸収抑制薬は、培養ウェル上に形成させた破骨細胞には細胞傷害活性はなく、新規骨吸収抑制薬の添加下でも上記の破骨細胞の共存による MC3T3-E1 細胞の石灰化結節の形成促進作用は同様にみられた。また、新規骨吸収抑制薬は骨髄腫細胞培養上清や TGF- β の添加による MC3T3-E1 細胞の骨芽細胞分化の抑制に対しても明らかな作用を示さなかった。これらの結果より、破骨細胞は骨芽細胞分化を強力に誘導し骨形成を促進させる活性を産生していること、また新規骨吸収抑制薬は破骨細胞の骨吸収活性を強力に抑制するもののこのような破骨細胞の骨形成誘導作用 (カップリング) は保持することが示された。従って、破骨細胞形成が著明に亢進している骨髄腫骨病変部では、新規骨吸収抑制薬の投与により骨病変部に増加した破骨細胞の骨吸収を抑制し骨破壊を防止するとともに、増加した破骨細胞からの骨形成のカップリングを維持するため骨病変部選択的に骨形成がむしろ惹起されることが考えられた。