

論 文 内 容 要 旨

題 目

Mechanisms of preferential bone formation in myeloma bone lesions by proteasome inhibitors

(プロテアソーム阻害薬による骨髄腫骨病変部における優先的な骨形成のメカニズムについて)

著 者

Emiko Nakaue, Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Takeshi Harada, Asuka Oda, Yusuke Inoue, So Shimizu, Yoshiki Higa, Kimiko Sogabe, Masahiro Oura, Tomoyo Hara, Ryohei Sumitani, Tomoko Maruhashi, Hiroki Yamagami, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Masahiro Abe

内容要旨

【背景】

多発性骨髄腫（以下MM）ではMM細胞が骨髄間質細胞からの骨芽細胞分化を抑制しつつ、破骨細胞形成を促進することにより骨吸収を誘発する。このため、MMは広範な骨破壊と急速な骨量減少を引き起こす。

プロテアソーム阻害薬（以下PI）は主要なMM治療薬として広く臨床応用されている。PI投与により、劣化したタンパク質が小胞体（ER）に蓄積し、その結果、ERストレス、過剰なROSの産生、機能性細胞内タンパク質障害が惹起され、MM細胞にアポトーシスが誘導される。PI治療において、これらの薬剤が奏功した患者では、骨欠損部位において優先的に骨形成が誘導されるという興味深い現象が観察されることが報告されているが、この機序は未だ不明のままである。

また、これまでのPIに関する基礎研究のほとんどが低濃度のPIを持続的に投与する方法で検討されており、これはヒト患者におけるPIの血中薬物動態プロファイルと異なっている。PIは投与後速やかにCmaxに達し、その後急速に血中濃度が低下するという動態をとる。そのため本研究では、実際の血中動態を再現するために高濃度PIパルス投与を用い、MM患者でのPIの骨形成誘導メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【結果】

1. PIパルスは破骨細胞、破骨前駆細胞、骨芽前駆細胞株MC3T3-E1および破骨前駆細胞株RAW264.7に細胞死を誘導しなかった。また、同濃度ではヒトMM細胞株である、MM.1S、INA6、マウスMM細胞株である5TGM1に細胞死を誘導した。
2. PIパルスは成熟破骨細胞のactin ring形成を傷害しなかった。また、接着に関わるintegrin- β 3の発現にも影響を与えなかった。
3. RANKL誘導性破骨細胞の分化に対するPIパルスの影響を検討した。PIパルスは、マウ

スの骨髄より分化させた破骨前駆細胞およびRAW264.7からの破骨細胞分化を抑制した。PIパルスは $I\kappa B\alpha$ の分解抑制、RelAの核移行阻害を介してRANKLシグナルを抑制し、破骨細胞分化に必須の転写因子であるNFATc1の発現を抑制した。

4. リン酸カルシウム固層化プレートを用いて破骨細胞の骨吸収活性を検討した。PIパルスによりPit形成が有意に低下した。
5. 破骨細胞と骨芽前駆細胞を共培養すると、破骨細胞からのカップリング因子によって骨芽細胞分化が誘導される。PIパルスはこの共培養系における骨芽細胞分化を抑制しなかった。PIパルスは、破骨細胞に発現しているカップリング因子であるephrinB2およびS1Pの発現に影響を与えなかった。

【考察・まとめ】

PIパルスは破骨前駆細胞の成熟破骨細胞への分化を阻害し、成熟破骨細胞に対しては生存を維持しつつ骨吸収活性を低下させた。PIパルスは破骨細胞のカップリング因子の発現を維持し、骨芽細胞分化を阻害しなかった。これらの結果より、PIによる骨形成誘導機序は破骨細胞による骨吸収の阻害とカップリングの維持であることが示唆された。