

総説（教授就任記念講演）

骨髄微小環境と骨髄腫の進展

安倍 正 博

徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学

（平成29年3月14日受付）（平成29年3月30日受理）

はじめに

多発性骨髄腫は、単クローン性形質細胞の骨髄内集積と広範な骨破壊性病変の形成を特徴とする。骨破壊性病変は、骨痛や骨折をきたし、患者 QOL を低下させる。さらに進行すれば高カルシウム血症や脊椎圧迫骨折による脊髄麻痺などを併発し生命予後を悪化させる。従って、骨髄腫骨病変の病態の解明とその対策は、骨髄腫の治療において重要な臨床課題である。近年、骨病変の病態形成に関する新しい分子機序が次々と見出され、それらを基盤として新規治療法の開発がすすんでいる。

骨髄腫骨病変形成の分子機序

骨髄腫細胞は骨髄内で限局した増殖、進展を示し、広範な骨破壊性病変を呈することから、骨髄腫細胞と骨髄微小環境との相互作用が、骨髄腫骨病変の形成に重要な役割を演じていると考えられる。

1. 骨吸収促進機序

破骨細胞は造血幹細胞に由来するが、単球系前駆細胞は、macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) により前破骨細胞へ分化が誘導されると、その細胞表面に receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) を発現するようになる (図1)。また、骨吸収促進活性をも

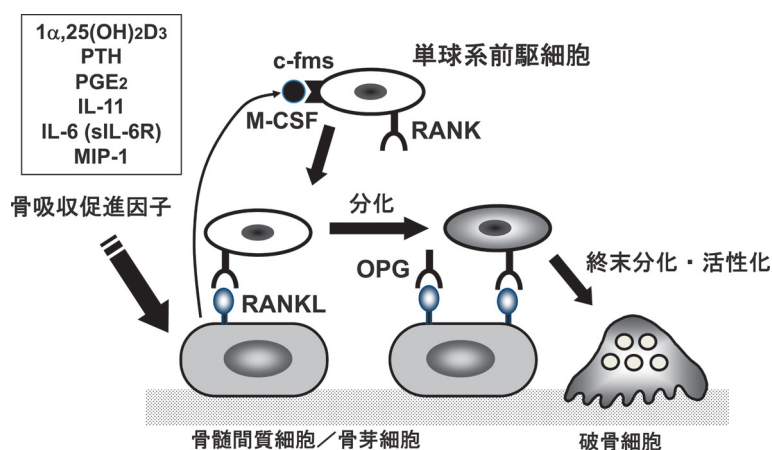


図1. 破骨細胞の分化・活性化

単球系前駆細胞は、骨髄間質細胞などから産生される M-CSF などにより前破骨細胞へ分化誘導され、その細胞表面に RANK を発現する。また、骨吸収性サイトカインや生理活性物質は、骨髄間質細胞/骨芽細胞に作用し、RANKL の発現を誘導する。前破骨細胞は RANKL-RANK を介するシグナルの作用により成熟破骨細胞へと分化し、活性化される。この RANKL の作用は RANKL の可溶性おとり受容体である OPG により阻害される。

つサイトカインや生理活性物質は、骨髄間質細胞に作用し、破骨細胞の分化・活性化に必須である破骨細胞分化因子 (RANKL) の発現を誘導する。前破骨細胞は、RANKL を発現した骨髄間質細胞との相互作用により成熟破骨細胞へと分化し、活性化される。RANKL の作用は、その可溶性おとり受容体であるオステオプロテジェリン (osteoprotegerin: OPG) により阻害される。骨髄腫細胞は骨髄間質細胞に RANKL の発現を誘導し OPG の発現を抑制する^{1,2)}。骨髄腫細胞から破骨細胞活性化因子が産生されていることは示唆されていたが、30年以上の間その原因因子は同定されていなかった。われわれは、広範な骨破壊性病変を有する患者より単離した骨髄腫細胞が高率に多量の macrophage inflammatory protein (MIP) - 1 α および MIP-1 β を産生しており³⁾、骨髄腫細胞のこれらの因子の産生能は患者骨吸収マーカー値と正の相関を認めることを見出した⁴⁾。骨髄腫細胞由来 MIP-1 α および MIP-1 β はともに RANKL 依存性に破骨細胞形成を促進し、MIP-1作用を阻害すると骨髄腫細胞による破骨細胞の形成・機能の促進活性の大部分が消失することより、これらの因子は骨髄腫における主要な骨吸収促進因子であることが示された³⁾。Roodman らのグループは cDNA ライブラリーを用いた網羅的な解析により骨髄腫細胞由来の破骨細胞活性化因子として、われわれが見出した MIP-1 α を同定している^{5,6)}。MIP-1 α および MIP-1 β はともに間質細胞における RANKL mRNA の発現を誘導し、破骨細胞形成を促進する¹⁾。また、MIP-1 α は破骨細胞前駆細胞に直接作用し、RANKL や IL-6 と協調的に破骨細胞形成を促進する機序も報告されている^{5,6)}。骨髄腫細胞が染色体転座 t (4 ; 14) を有する場合は予後が不良であるが、このタイプの骨髄腫細胞は FGFR3 を高発現するとともに MIP-1 α を多量に産生することが報告されている⁷⁾。

骨髄間質細胞は vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) を恒常的に発現しており、一方骨髄腫細胞はその受容体である very late antigen-4 (VLA-4) を高発現している。骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着は、骨髄腫細胞の骨髄内集積やその生存・増殖を促進させる。Michigami らは骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着により骨髄腫細胞より骨吸収促進活性の産生が誘導されることを示した⁸⁾。また、VLA-4-VCAM-1 を介する骨髄腫細胞の接着は骨髄間質細胞に RANKL の発現を誘導することが報告された²⁾。さらに、Mori らは骨髄腫動物

モデルを用い、抗 VLA-4 抗体による骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着の阻害が、骨吸収病変の形成と腫瘍進展を抑制することを示し⁹⁾、骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の VLA-4-VCAM-1 を介する接着が骨髄腫骨病変の形成に重要な役割を演じていることを明らかにした。興味深いことに骨髄腫細胞上には MIP-1 受容体である CCR1 や CCR5 が発現しており、骨髄腫細胞から分泌された MIP-1 は、骨髄腫細胞自身に作用し VLA-4 を活性化し、VCAM-1 との接着を促進していることが判明した¹⁰⁾。この VLA-4-VCAM-1 を介する接着は、骨髄腫細胞からの MIP-1 の産生をさらに増加させ、産生された MIP-1 は骨髄間質細胞に作用しその RANKL の発現を亢進させる⁹⁾。このような多様な機序により、骨髄腫細胞由来 MIP-1 は、骨髄腫細胞を骨髄微小環境内に集積させるとともに RANKL 依存性に骨吸収を促進し広範な骨破壊をもたらすと考えられる (図 2)。

また、骨髄腫では破骨細胞形成が亢進する一方で破骨細胞と同じ前駆細胞である単球由来する樹状細胞の数、機能が抑制されている。骨髄間質細胞は骨髄腫細胞との相互作用により破骨細胞形成を促進するが、同時に単球からの樹状細胞分化を強力に抑制する (図 3)。GM-CSF と IL-4 などの樹状細胞分化誘導シグナルが入ると単球の TNF α converting enzyme (TACE) 活性が亢進し、単球上の M-CSF 受容体 (M-CSFR) および RANK を切断 (shedding) し破骨細胞分化誘導に必須の M-CSF, RANKL シグナルが遮断されることがわかった¹¹⁾。この結果、単球からの破骨細胞分化が抑制され樹状細胞分化が誘導される。しかしながら、単球と骨髄間質細胞を共培養すると樹状細胞分化誘導シグナルの存在下であっても単球表面の M-CSFR と RANK の発現量が増加し、骨髄間質細胞から産生される M-CSF および RANKL に反応し破骨細胞分化が促進され樹状細胞分化が抑制される。骨髄間質細胞は、TACE 阻害因子である tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) を多量に産生しており、この TIMP3 が単球上の M-CSFR や RANK の shedding を抑制することが示唆された。

Th17 細胞は関節リウマチなどでの関節の骨破壊に重要な関与が示されており、IL-17 の産生を介し破骨細胞の形成を促進し活性化する。正常者や骨病変のない骨髄腫患者の骨髄に比べ、骨病変を有する骨髄腫患者の骨髄では IL-17 の産生が亢進しており、Th17 細胞が多く浸潤し制御性 T 細胞が減少している¹²⁾。このように骨髄

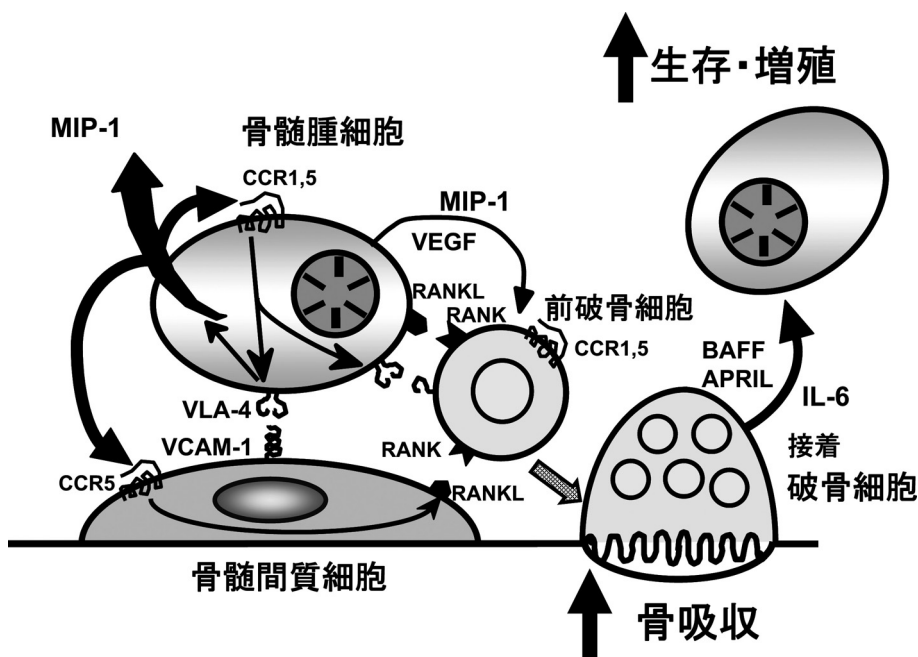


図2. 骨髓腫骨吸収促進機序と細胞間相互作用

大部分の骨髓腫細胞より産生される MIP-1 α および MIP-1 β は、骨髓腫細胞に作用し骨髓腫細胞に発現している VLA-4 を活性化し骨髓間質細胞との接着を促進する。この接着により骨髓腫細胞からの MIP-1 の分泌はさらに亢進するとともに、分泌された MIP-1 が近傍の骨髓間質細胞に効率よく作用し、骨髓間質細胞に RANKL 発現を誘導する。また、骨髓腫細胞は破骨細胞の分化に必須である M-CSF 作用を代替する VEGF を分泌するとともに、一部の骨髓腫細胞は細胞表面に RANKL を発現している。このような MIP-1、RANKL を介した機序により骨髓腫細胞は破骨細胞の形成・機能を促進する。さらに、破骨細胞は接着および IL-6、BAFF や APRIL などの産生を介し骨髓腫細胞の生存・増殖を促進する。このように骨髓腫骨病変部微小環境内では破骨細胞と骨髓腫細胞は、密接な細胞間相互作用を営み相互を活性化する悪循環を形成している。

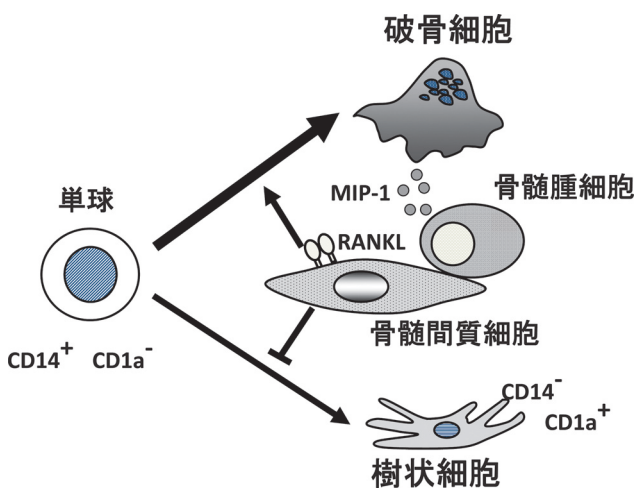


図3. 骨髓間質細胞による単球からの破骨細胞形成の亢進と樹状細胞分化の抑制

骨髓腫では破骨細胞形成が亢進する一方で破骨細胞と同じ前駆細胞である単球に由来する樹状細胞の数、機能が抑制されている。骨髓間質細胞は骨髓腫細胞との相互作用により単球からの破骨細胞形成を促進させるが、樹状細胞分化を強力に抑制する。

腫骨病変の形成に骨髓腫が惹起する免疫系の異常も関与する可能性が示唆される。

破骨細胞は、骨吸収を営む一方で IL-6 やオステオポンチン、さらに骨髓腫細胞に対する新規抗アポトーシス因子として同定された TNF ファミリーの B-cell-activating factor (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL) の産生や接着を介し骨髓腫細胞の生存、増殖を促進させる^{13,14)}。従って、破骨細胞と骨髓腫細胞は密接な細胞間相互作用を営んでおり、相互の増殖、活性化を促進することにより、骨髓内で骨吸収と腫瘍増殖の悪循環を形成していると考えられる (図2)。

2. 骨形成抑制機序

Canonical Wnt 経路 (Wnt/ β カテニン経路) は成体において骨量を制御する必須のシグナル経路である (図4)。骨髓腫骨病変部では、骨芽細胞の数は減少しており、そ

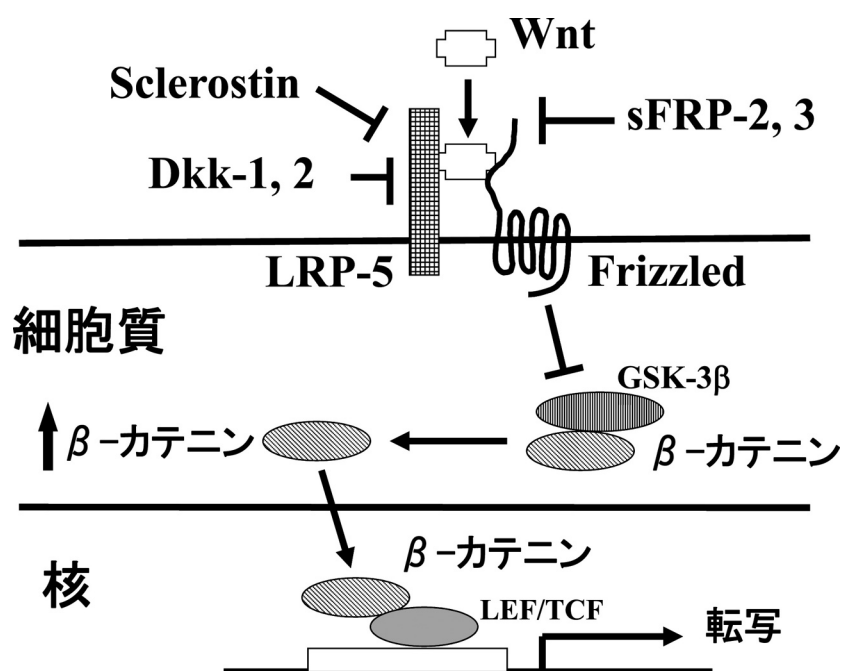


図4. Canonical Wnt 経路

Wntはその受容体であるFrizzledとco-receptorであるlow density lipoprotein receptor-related protein (LRP) 5/6への結合を介してglycogen synthase kinase (GSK)-3βを抑制する。その結果、β-カテニンが安定化し細胞質内に蓄積した後に核内へ移行し、標的遺伝子の転写活性を調節し、骨芽細胞分化を誘導する。この経路の可溶性阻害因子としてsFRPとDKKファミリーの蛋白がある。また、骨細胞から産生されるsclerostinもLRP5への結合を介し、Canonical Wnt経路を抑制する。

の前駆細胞である骨髄間質細胞が、骨髄腫細胞と破骨細胞との間や骨髄腫細胞間に多く介在している。患者骨髄腫細胞を用いたcDNA microarrayの結果から、骨病変を呈する患者の骨髄腫細胞がcanonical Wnt経路の可溶性阻害因子であるdickopf (DKK)-1を高発現しており、DKK-1が骨芽細胞分化の抑制因子として作用することを報告されている¹⁵⁾ (図5)。骨髄腫ではまた間質細胞からDKK-1の産生が亢進している。DKK-1の産生亢進は、Wnt経路の阻害を介し骨髄間質細胞にRANKLの発現を誘導しOPGの発現を抑制するため破骨細胞形成も促進すると考えられている。しかし、骨髄腫細胞株や進行期の患者骨髄腫細胞には、DKK-1に加えsecreted Frizzled related protein (sFRP)-2の発現が高頻度に見られることをわれわれは見出した¹⁶⁾。そして、sFRP-2を骨髄腫細胞培養上清から除去すると、骨髄腫細胞培養上清の骨形成抑制活性が減弱することより、本因子も骨髄腫における骨形成の抑制に重要な役割を果たしていると考えられた¹⁶⁾。このほかにも骨髄腫細胞に由来する骨芽細胞分化の抑制因子としてIL-7¹⁷⁾やIL-3¹⁸⁾も報告

されている。また、骨芽細胞の終末分化(石灰化)を特異的に抑制するTGF-β^{19,20)}は、骨基質に多量に蓄えられているが、骨吸収に伴い骨から骨髄内へ放出され、破骨細胞が産生する酸や酵素により活性型となる。従って、骨吸収が著明に亢進している骨髄腫骨髄微小環境内では、骨組織より放出され活性化したTGF-βが多量に存在し、石灰化を抑制している可能性がある。最近、同じTGF-βファミリーのActivinAが骨髄腫骨髄微小環境で産生が亢進し、骨形成抑制への関与が示された²¹⁾。また、血清activinA高値と骨病変の進行度、予後の関連が示唆されている²²⁾。

骨硬化症の原因遺伝子としてSOSTが2001年に発見された²³⁾。SclerostinはSOST遺伝子がコードする蛋白で、骨細胞より特異的に分泌され、canonical Wntシグナルを阻害することにより、骨形成を抑制する²⁴⁾。最近、骨形成阻害因子であるsclerostinが骨髄腫で過剰に産生されていることが示唆され²⁵⁾、抗sclerostin抗体を用いた検討が始まっている。しかしながら、骨髄腫ではsclerostinを産生する骨細胞の形成が抑制されているた

め、本症での sclerostin の過剰産生の機序はほとんど不明である。

このように骨髄腫では骨病変部で産生が亢進している複数の因子により骨芽細胞分化が抑制され急速な骨喪失がもたらされる (図5)。また、骨芽細胞分化が抑制された骨髄間質細胞は、RANKL を発現し破骨細胞分化を促進するだけでなく、接着や IL-6, IGF-1, SDF-1, VEGF など種々の骨髄腫細胞に対する増殖・抗アポトーシス因子の産生を介し腫瘍進展を促進させ、骨髄腫の病態形成に重要な役割を演じている (図5)。

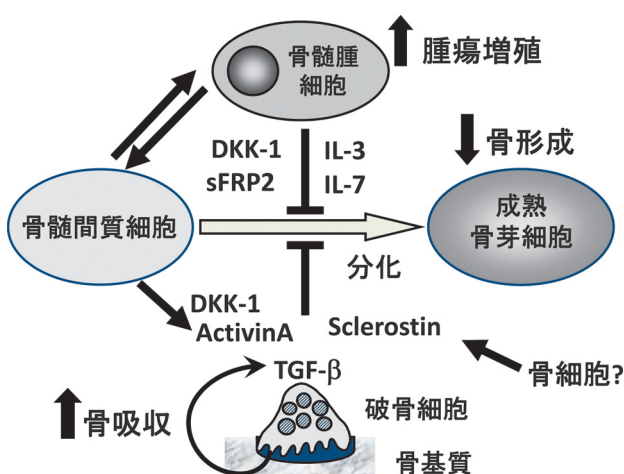


図5. 骨芽細胞分化の抑制と腫瘍進展の悪循環
骨髄腫骨病変では骨髄腫細胞が骨髄間質細胞の骨芽細胞分化を抑制し骨髄間質細胞を未熟な分化段階に留め骨髄内に蓄積させる。骨芽細胞分化が抑制された未熟な骨髄間質細胞は骨髄腫細胞の生存・増殖に重要な役割を演じている。このように骨芽細胞分化の抑制と腫瘍進展の間に悪循環が形成されている。

3. Pim-2キナーゼ

われわれは広範な骨破壊をきたし依然として難治である多発性骨髄腫に対する新規治療標的を探索する過程で、骨病変内の骨髄腫細胞²⁵⁾とともに骨髄間質細胞²⁶⁾および破骨細胞²⁷⁾において発現が大きく亢進する因子として Pim-2キナーゼを見出した。骨髄腫で骨形成抑制因子として過剰産生されている TNF- α , IL-3, IL-7, TGF- β , activinA などのいずれを添加しても培養骨髄間質細胞に Pim-2が発現誘導され、Pim-2の発現や活性を阻害すると骨芽細胞分化を抑制が解除されることより、Pim-2

はこれらの因子の下流で共通の媒介因子として骨芽細胞分化を抑制していることが明らかとなった²⁶⁾。

また、骨髄腫骨病変部では破骨細胞分化誘導因子 RANKL が過剰産生されているが、われわれは最近、RANKL 刺激により破骨細胞前駆細胞において Pim-2が発現誘導され、Pim-2が破骨細胞分化に必須の転写因子 c-fos, NFATc1の発現を惹起し破骨細胞の分化と活性化を促進させていることも見出した²⁷⁾。さらに、Pim 阻害薬 SMI-16a は、骨髄腫培養上清により誘導される破骨細胞形成を抑制した。また、汎 Pim 阻害薬である PIM 447を用いた検討でも、PIM447が骨髄腫細胞に対する抗腫瘍作用を発揮するだけでなく、破骨細胞機能を抑制し、骨破壊を防ぐことが報告されている²⁸⁾。

さらに骨髄腫動物モデルにおいて、Pim 阻害薬 SMI-16a や PIM447の投与は骨髄腫の腫瘍と骨破壊病変の進展を抑制し骨量を維持・回復させることが示されている²⁶⁻²⁸⁾。従って、Pim-2キナーゼの抑制は、骨髄微小環境がもたらす腫瘍進展を抑制するとともに、これまでの治療では回復が困難であった骨喪失病変部に骨形成をもたらす可能性があり、Pim-2キナーゼは重要な新規治療標的分子と考えられる (図6)。

代わりに

新規抗骨髄腫薬の登場により、骨髄腫の治療成績が向上し、生存期間が延長している。従って、患者 QoL を維持するための骨病変の対策は今後益々重要になるが、骨病変部に骨を回復させる有用な治療法はまだ開発されていない。また、骨内に大量に存在する骨細胞の実態に関しては不明な部分が多く、骨髄腫患者での骨細胞の詳細な病理学的解析とともに、骨髄腫骨病変部の骨細胞からの RANKL や sclerostin の産生動態など骨髄腫骨病変形成に及ぼす骨細胞の役割の解明が待たれる。腫瘍を抑制しつつ骨病変部に効率よく骨形成の回復をもたらす新規治療法の開発が今後の重要な臨床課題である。

文 献

1) Pearse, R. N., Sordillo, E. M., Yaccoby, S., *et al.*: Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **98**: 11581-11586, 2001

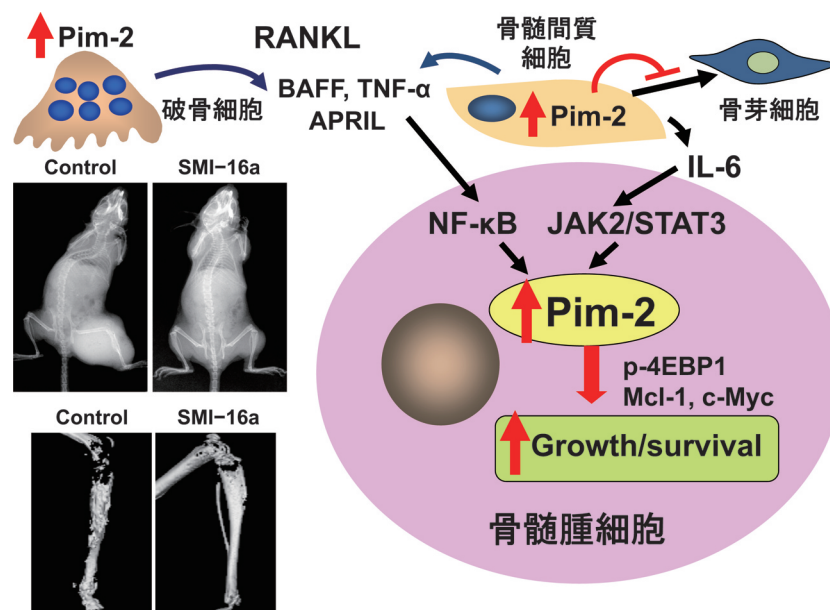


図6. 骨髄腫骨病変部での Pim-2キナーゼの発現誘導と Pim 阻害薬の治療効果
骨髄腫細胞とともに骨髄間質細胞および破骨細胞において発現が大きく亢進する因子として Pim-2キナーゼを見出した。脛骨骨髄内に5TGM1骨髄腫細胞を移植した骨破壊病変を形成する骨髄腫動物モデルにおいて、Pim 阻害薬 SMI-16aの投与は骨髄腫の腫瘍進展と骨髄腫細胞により促進された破骨細胞形成を抑制し、骨形成を惹起する。Pim 阻害薬は腫瘍細胞と同時に骨髄微小環境を標的とし骨病変改善作用を有する新規抗骨髄腫薬となりうることを期待される。

- 2) Giuliani, N., Bataille, R., Mancini, C., *et al.*: Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*, 98 : 3527-3533, 2001
- 3) Abe, M., Hiura, K., Wilde, J., *et al.*: Critical roles of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood*, 100 : 2195-2202, 2002
- 4) Hashimoto, T., Abe, M., Oshima, T., *et al.*: Ability of myeloma cells to secrete macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β correlates with lytic bone lesions in patients with multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 125 : 38-41, 2004
- 5) Choi, S. J., Cruz, J. C., Craig, F., *et al.*: Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood*, 96 : 671-675, 2000
- 6) Han, J. H., Choi, S. J., Kurihara, N., *et al.*: Macrophage inflammatory protein-1alpha is an osteoclastogenic factor in myeloma that is independent of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Blood*, 97 : 3349-3353, 2001
- 7) Masih-Khan, E., Trudel, S., Heise, C., *et al.*: MIP-1 alpha (CCL3) is a downstream target of FGFR3 and RAS-MAPK signaling in multiple myeloma. *Blood*, 108(10) : 3465-3471, 2006
- 8) Michigami, T., Shimizu, N., Williams, P. J., *et al.*: Cell-cell contact between marrow stromal cells and myeloma cells via VCAM-1 and alpha(4)beta(1)-integrin enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood*, 96 : 1953-1960, 2000
- 9) Mori, Y., Shimizu, N., Dallas, M., *et al.*: Anti-alpha4 integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis. *Blood*, 104 : 2149-2154, 2004
- 10) Abe, M., Hiura, K., Ozaki, S., *et al.*: Vicious cycle between myeloma cell binding to bone marrow stromal cells via VLA-4-VCAM-1 adhesion and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β production. *J Bone Miner Metab.*, 27 : 16-23, 2009

- 11) Hiasa, M., Abe, M., Nakano, A., *et al.*: Induction of dendritic cell differentiation and disruption of osteoclastogenesis by M-CSF receptor shedding via up-regulation of TNF α converting enzyme (TACE). *Blood*, **114** : 4517-4526, 2009
- 12) Noonan, K., Marchionni, L., Anderson, J., *et al.*: A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*, **116**(18) : 3554-63, 2010
- 13) Abe, M., Hiura, K., Wilde, J., *et al.*: Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood*, **104** : 2484-2491, 2004
- 14) Moreaux, J., Cremer, F. W., Reme, T., *et al.*: The level of TACI gene expression in myeloma cells is associated with a signature of microenvironment dependence versus a plasmablastic signature. *Blood*, **106** : 1021-1030, 2005
- 15) Tian, E., Zhan, F., Walker, R., *et al.*: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, **349** : 2483-2494, 2003
- 16) Oshima, T., Abe, M., Asano, J., *et al.*: Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*, **106** : 3160-3165, 2005
- 17) Giuliani, N., Colla, S., Morandi, F., *et al.*: Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*, **106** : 2472-2483, 2005
- 18) Ehrlich, L. A., Chung, H. Y., Ghobrial, I., *et al.*: IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood*, **106** : 1407-1414, 2005
- 19) Maeda, S., Hayashi, M., Komiya, S., *et al.*: Endogenous TGF-beta signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. *EMBO J.*, **23** : 552-563, 2004
- 20) Takeuchi, K., Abe, M., Hiasa, M., *et al.*: TGF- β Inhibition Restores Terminal Osteoblast Differentiation to Suppress Myeloma Growth. *PLoS One*, **5** : e9870, 2010
- 21) Vallet, S., Mukherjee, S., Vaghela, N., *et al.*: Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **107** : 5124-5129, 2010
- 22) Terpos, E.: Elevated Levels of Circulating Activin-A Correlate with Features of Advanced Disease, Extensive Bone Involvement and Inferior Survival In Patients with Multiple Myeloma ASH abstr # 2967. 2010
- 23) Brunkow, M. E., Gardner, J. C., Van Ness J., *et al.*: Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am. J. Hum. Genet.*, **68** : 577-589, 2001
- 24) Moester, M. J., Papapoulos, S. E., Lowik, C. W., van Bezooijen, R. L.: Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int.*, **87** : 99-107, 2010
- 25) Asano, J., Nakano, A., Oda, A., *et al.*: The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells. *Leukemia*, **25** : 1182-1188, 2011
- 26) Hiasa, M., Jumpei, T., Oda, A., *et al.*: Pim-2 kinase is an important target of treatment for tumor progression and bone loss in myeloma. *Leukemia*, **29** : 207-217, 2015
- 27) Teramachi, J., Hiasa, M., Oda, A., *et al.*: Pim-2 is a critical target for treatment of osteoclastogenesis enhanced in myeloma. *Br. J. Haematol.*, in press
- 28) Paño, T., Garcia-Gomez, A., González-Méndez, L., *et al.*: The Novel Pan-PIM Kinase Inhibitor, PIM447, Displays Dual Antimyeloma and Bone-Protective Effects, and Potently Synergizes with Current Standards of Care. *Clin. Cancer Res.*, **23** : 225-238, 2017

Myeloma progression and bone marrow microenvironment

Masahiro Abe

Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) develops and expands almost exclusively in the bone marrow, and generates devastating bone destruction. MM cells produce a variety of cytokines, including MIP-1, to stimulate RANK ligand-mediated osteoclastogenesis and extensively resorb bone. Besides enhancing bone resorption, MM cells suppress osteoblastic differentiation from bone marrow stromal cells, leading to extensive bone destruction with rapid loss of bone. The overproduction of inhibitors for the canonical Wnt signaling pathway, including DKK-1, sFRP-2 and sclerostin, significantly contributes to the suppression of osteoblastogenesis and bone formation in MM. MM cells alter through bone destruction the microenvironment in bone where they colonize, which in turn favors MM tumor growth and survival, thereby forming a progressive vicious cycle between tumor expansion and bone destruction in MM. MM is still difficult to be cured despite the recent implementation of new agents, and its bone disease also remains a significant clinical problem. Further elucidation of the molecular mechanisms of the tumor-bone interactions and tumor growth in the bone microenvironment will provide us with new approaches that have a real impact on both bone disease and tumor progression in MM.

Key words : multiple myeloma, MIP-1, RANK ligand, Wnt, sclerostin