

論 文 内 容 要 旨

題 目

Mechanical unloading aggravates bone destruction and tumor expansion in myeloma  
(メカニカルアンローディングは骨破壊および多発性骨髄腫の進展を増悪させる)

著 者

Kotaro Tanimoto, Masahiro Hiasa, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Asuka Oda,  
Takeshi Harada, Yoshiki Higa, Kimiko Sogabe, Masahiro Oura, Ryohei Sumitani,  
Tomoyo Hara, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto, and Masahiro Abe

内容要旨

【背景】多発性骨髄腫(Multiple myeloma: MM)は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、広範な進行性骨破壊性病変を形成する。進行すると骨痛、椎体骨折や脊髄神経麻痺により、容易に寝たきり状態や下肢麻痺を来す。不動や麻痺は筋萎縮や骨量減少を来すとともに予後も悪化させる。骨組織中に多量に存在する骨細胞は力学的ストレスの感知細胞であることがこれまでの報告で明らかとなっている。しかし、力学的ストレスを介した骨細胞と骨髄腫の進展への影響はまだ明らかとなっていない。そこで、本研究では、2種類の力学的除荷モデルマウスを用いて力学的除荷と骨髄腫進展への影響について検討することで、力学的ストレスを介した骨細胞と腫瘍の骨浸潤の分子機序を明らかにすることを目的とした。【結果】1) 坐骨神経の切除および固定バンドにより後肢不動マウスモデルを作成した。両マウスともに不動肢の筋量の低下が亢進するとともに、海綿骨が著しく減少した。2) 骨形態計測にて、不動肢では2週後に対照後肢に比較して破骨細胞数の増加と骨吸収の亢進を認めた。3) 不動肢の大腿骨を摘出し、骨髄細胞を除去後骨内の骨細胞を解析したところ Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$  B ligand (RANKL)の発現が亢進していた。4) 坐骨神経切除および後肢固定マウスの頸骨内に、発光酵素(ルシフェラーゼ)を遺伝子導入したマウス骨髄腫細胞(5TGM1-Luc)を移植し対照マウスへの移植に比較して不動肢群では In vivo イメージングシステム装置(IVIS)を用いた検討で腫瘍増大が認められ、マイクロコンピュータ断層撮影(マイクロCT)での骨破壊がより顕著であった。一方で、骨吸収阻害薬ゾレドロン酸を腫瘍移植後に投与すると、不動群で惹起された破骨細胞数の増加と骨吸収の亢進は抑制されるとともに、腫瘍進展の促進も消失した。5) 同一マウスで徐神経した後肢と対側の後肢に同時に 5TGM1-Luc を脛骨内移植したところ不動後肢群での腫瘍の増大がより早期から加速されていた。6) 徐神経したマウスに 5TGM1-Luc を移植後、TGF- $\beta$  活性化キナーゼ 1 (TAK1) 阻害剤およびプロウイルス統合型モロニーウイルス 2 (PIM2) 阻害剤を投与すると骨髄腫進展が抑制された。7) 緑色蛍光タンパク(Gfp)および赤色蛍光タンパク(Rfp)を導入した 5TGM1-Luc を坐骨神経切除した右側後肢と対照群の左側後肢に移植した結果、

髓外に形成された病変は Gfp で標識された腫瘍であった。【考察・まとめ】破骨細胞は骨髄腫細胞の増殖を促進するが、不動による骨に加わる力学的除荷は、骨細胞の RANKL 発現を誘導するとともに、破骨細胞形成を促進し、海綿骨の減少とともに骨髄腫進展の加速および髓外病変の形成を誘導することが示唆された。骨微小環境は骨髄腫細胞の分化および生存に重要である。本研究は後肢の固定または機械的除荷は骨破壊の促進、骨髄腫進展の加速および腫瘍の髓外進展を加速させることが示唆された。これらの結果は、骨髄腫やがんの骨転移患者でみられる活動量低下の状態は日常生活動作（ADL）の低下だけでなく、腫瘍進展を増悪させると考えられるため、メカニカルストレスを意識したがんリハビリの重要性が示唆された。