

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第497号	氏名	中上 絵美子
審査委員	主査 工藤 保誠 副査 山本 朗仁 副査 三好 圭子			

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)

要旨

多発性骨髄腫（以下MM）では、MM細胞が骨髄間葉系幹細胞からの骨芽細胞分化を抑制するとともに、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治療において、これらの薬剤が奏功した患者では、骨破壊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、未だこの機序は明らかになっていない。また、これまでのPIに関する基礎研究では、低濃度PIの持続的投与による検討がほとんどで、実際のヒト患者におけるPIの血中薬物動態プロファイルと異なっている。そこで本研究では、実際の血中動態を再現するために高濃度PIパルス投与を行い、MM患者でのPI投与による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。

本研究では、Bortezomib、Carfilzomib、Ixasomibの3種類のPIを用いた。破骨前駆細胞、骨芽前駆細胞、MM細胞株に対してPIパルス投与を行い、PIによる細胞死、破骨・骨芽細胞分化、骨吸収活性への影響を検討した。PIパルス投与はMM細胞に細胞死を誘導したが、前骨芽細胞、破骨前駆細胞および成熟破骨細胞には細胞死を誘導しなかった。また、破骨細胞分化に対しても影響はみられなかったが、成熟破骨細胞の生存は維持しつつ骨吸収活性を抑制した。破骨細胞の骨芽細胞に対するカップリング機能は維持されていた。これら結果から、PIによる骨形成誘導機序は破骨細胞による骨吸収阻害とカップリング維持によることが示唆された。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士（歯学）の学位と授与するに十分に値すると判定した。