

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="radio"/> 甲 甲口保 <input type="radio"/> 乙 乙口保 <input type="radio"/> 口修 第 476号	氏名	谷本 幸多朗
審査委員	主査 馬場 麻人 副査 湯本 浩通 副査 三好 圭子		

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)

要旨

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、進行性骨破壊病変を形成し、進行により骨痛、椎体骨折、脊髄神経麻痺による寝たきり、下肢麻痺に至る。さらに不動状態や麻痺は筋萎縮や骨量減少を招くとともに、MMの予後そのものも悪化させる。本研究では、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、不動がMMの進展に与える影響を検討するとともに、骨吸収阻害薬ゾレドロン酸、TGF- β 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) 阻害剤のMM抑制への効果についても検討を行った。

結果として、不動マウスの骨では、筋量・海綿骨の減少が認められ、不動肢において破骨細胞の増加と骨吸収の亢進を認めた。また不動肢の骨細胞においてはRANKLの発現は上昇していた。さらに不動肢の脛骨内にルシフェラーゼを導入したマウス骨髄腫細胞を移植し、*in vivo*イメージングシステム装置を用いて解析を行ったところ、対照群 (非不動側) に比べて、骨髄腫の増大が確認され、骨破壊も顕著であった。尚、骨吸収阻害薬ゾレドロン酸の投与により、不動側における、破骨細胞の増加と骨吸収の亢進は抑制され、腫瘍進展の促進も抑えられた。また、不動肢における腫瘍の進展は、TAK1阻害剤およびPIM2阻害剤の投与でも、抑制された。一方、非不動側の脛骨骨髄に赤色蛍光タンパク (Rfp) を、不動側の脛骨骨髄に緑色蛍光タンパク (Gfp) を導入したマウス骨髄腫細胞を移植すると、骨髄外に進展転移した病変はGfpで標識されたものであった。

以上の結果から、不動による骨に対する除負荷は、骨細胞のRANKL発現の上昇や破骨細胞の形成を促進し、海綿骨の減少と骨髄腫進展の加速および転移病変の形成を誘導することが示唆された。尚、それらの病変に対しても、骨吸収阻害薬ゾレドロン酸やTAK1阻害剤およびPIM2阻害剤には一定の抑制効果が認められ、MMに対しては薬剤投与とメカニカルストレスを意識したリハビリの重要性が示唆された。