

8-1(23)

骨髄腫に伴う骨病変の分子機序
(会長要望講演)

安倍正博

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究科生体情報内科学

多発性骨髄腫患者大部分に広範な骨破壊性病変が形成されるが、その形成機序は未だ十分には解明されていない。骨髄腫患者の骨髄では、間質細胞の破骨細胞分化因子(RANKL)の発現が亢進し、RANKL の阻害因子である osteoprotegerin の発現が低下している。我々は、骨破壊性病変を有する患者由来の骨髄腫細胞の大部分より CC ケモカインの macrophage inflammatory protein (MIP)-1 および が多量に産生されており、これらの産生量と患者骨吸収マーカー値との間に正の相関を見出した。MIP-1 、 は直接間質細胞に作用し間質細胞の RANKL の発現を誘導し、また骨髄腫細胞による破骨細胞形成・機能の促進活性はこれらの中和抗体ならびに osteoprotegerin の添加により消失したことより、MIP-1 、 は、骨髄腫における主要な RANKL 依存症の骨吸収促進因子であると考えられた。さらに、破骨細胞と骨髄腫細胞との共存は、両者の接触を介し効率よく骨髄腫細胞の生存・増殖を促進し、また液性因子を介し血管新生を促進することが示された。従って、骨髄腫細胞により誘導される破骨細胞は骨破壊を来すのみならず、直接あるいは血管新生の促進を介し骨髄腫の進展も促進するという悪循環の形成が示唆される。一方、骨髄腫細胞の上清により培養骨芽細胞の石灰化が著明に抑制された。この抑制因子の候補として骨芽細胞分化に必須の Wnt- catenin 経路の阻害因子である sFRP-2 を見出した。骨髄腫におけるこのような骨形成の抑制は、骨吸収の亢進と相まって急速な骨量の減少をもたらす骨破壊性病変の形成を促進すると考えられる。