

BMP-2 と TGF- 阻害薬の併用による骨髄腫における骨形成の回復

竹内恭子¹、安倍正博¹、木戸慎介¹、中野綾子¹、長樂雅仁¹、浅野仁¹、原朋子¹、北添健一¹、田中洋一¹、
関本悦子¹、橋本年弘¹、井上大輔¹、尾崎修治²、松本俊夫¹
徳島大学 大学院 生体情報内科学¹、同 輸血部²

【目的】多発性骨髄腫 (MM) では、MM 細胞由来の Wnt 阻害因子 (sFRP2, Dkk-1) などにより骨形成が抑制されている。骨喪失の防止及び骨再生は、腫瘍進展の抑制とともに MM における重要な臨床課題である。BMP-2 は骨形成促進因子であり、その臨床応用が期待されている。しかしながら、MM 上清の存在下では BMP-2 の石灰化促進活性がみられない (Oshima, Blood in press)。また、骨芽細胞から産生され骨組織に豊富に存在する TGF- は、BMP-2 の骨芽細胞分化作用を抑制する。そこで、MM における骨再生の基礎検討として、BMP-2 と TGF- 阻害薬の併用による石灰化誘導能を調べた。【方法・結果】BMP-2 により骨芽細胞の TGF- 産生が亢進した。BMP-2 による骨芽細胞の石灰化は、TGF- の添加で抑制されたが、TGF- 受容体阻害薬 SB431542 (3 μM) を添加すると著明に亢進した。MM 細胞株 (U266, RPMI 8226) 上清は、BMP-2 による骨芽細胞の石灰化を抑制するが、SB431542 の添加により、MM 上清非添加下と同程度にまで石灰化が回復した。Canonical Wnt 経路の核内標的転写因子である TCF の reporter assay では、TCF の転写活性は PTH, BMP-2 の存在下でも MM 上清で抑制されており、BMP-2 と SB431542 の添加でも明らかな上昇はなかった。【まとめ・考察】MM 細胞により骨芽細胞の Canonical Wnt 経路が遮断されていても、TGF- 作用を阻害することにより、BMP-2 の骨芽細胞分化促進活性が発揮された。BMP-2 と TGF- 阻害薬の併用は、MM における骨量回復の新規治療戦略として有用と考えられる。