

II-1

TNF α converting enzyme (TACE)の発現誘導による破骨細胞形成の抑制

安倍正博¹、日浅雅博²、木戸慎介³、竹内恭子¹、北添健一¹、橋本年弘¹、井上大輔³、
尾崎修治⁴、松本俊夫³
徳島大学病院血液内科¹、同口腔顎顔面矯正学²、徳島大学生体情報内科学³、
徳島大学病院輸血部⁴

【背景・目的】骨髄腫(MM)では破骨細胞(OC)形成が亢進しているが、樹状細胞(DC)の数、機能が抑制されており、広範な骨破壊とともに腫瘍・感染に対する免疫能が低下している。従って、OC形成を抑制しDCを誘導する治療法の開発が重要な臨床課題である。単球はM-CSF+RANKLによりOCへ分化するが、GM-CSF+IL-4により骨髄系DCへ分化する。我々は、GM-CSF+IL-4の添加によりM-CSF+RANKLの存在下でも単球からのOC分化が抑制され、DCが形成されることを見出した。そこで、GM-CSF+IL-4がOC分化を抑制する機序およびMM細胞によるOC形成・機能の促進に及ぼす影響を明らかにする目的で以下の検討を行った。【方法・結果】GM-CSF+IL-4により単球の膜結合M-CSF受容体(M-CSFR)が切断され(ectodomain shedding)、上清中に可溶性M-CSFRが増加した。また、GM-CSF+IL-4は単球のTNF α converting enzyme (TACE)発現および活性を増加させた。TACE阻害薬(TAPI-0)は、GM-CSF+IL-4による単球のM-CSFRのsheddingを抑制し、GM-CSF+IL-4により抑制されたM-CSF+RANKLのOC誘導を回復させ、逆にDC分化を抑制した。さらに、GM-CSF+IL-4は、MM細胞株U266と骨髄細胞の共培養によるOC形成の促進をTACE依存性に抑制した。【まとめ・考察】OC分化に必須のM-CSFシグナルがTACEによるM-CSFRのectodomain sheddingにより遮断され、単球からOCへの分化が抑制されるという新規機序が明らかとなった。さらに、TACE活性を誘導させることによりMM細胞によるOC形成の促進を抑制し、DC分化を誘導しうる可能性が考えられた。