

## II-2

## 骨芽細胞分化誘導による骨髄腫細胞増殖の抑制

竹内恭子<sup>1</sup>, 安倍正博<sup>1</sup>, 日浅雅博<sup>1,2</sup>, 浅野 仁<sup>1</sup>, 北添健一<sup>1</sup>, 橋本年弘<sup>1</sup>, 尾崎修治<sup>1,3</sup>, 木戸慎介<sup>1</sup>, 井上大輔<sup>1</sup>, 松本俊夫<sup>1</sup>

徳島大学大学院生体情報内科学<sup>1</sup>, 同口腔顎顔面矯正学分野<sup>2</sup>, 徳島大学病院輸血部<sup>3</sup>

【目的】多発性骨髄腫(MM)は、骨吸収の亢進と骨形成の抑制により広範な骨破壊性病変を生じる。MMにおける骨形成抑制因子として、MM細胞に由来するsFRP-2やDKK-1などのWnt阻害因子に加え、我々は、骨吸収に伴い骨組織より多量に放出されるTGF- $\beta$ が重要な役割を演じており、TGF- $\beta$ 阻害薬により骨形成が回復することを報告してきた。MM骨髄微小環境の主要な構成細胞である間質細胞/未分化骨芽細胞は、MM細胞の生存・増殖を促進し抗癌剤の耐性をもたらすが、骨芽細胞の分化誘導のMM病態への影響は不明である。そこで、今回、終末分化を誘導させた骨芽細胞がMM増殖、破骨細胞活性に及ぼす影響を明らかにするため以下の検討を行った。【方法・結果】MM細胞株(U266, RPMI 8226)培養上清や患者骨髄血漿はBMP-2による骨芽細胞の石灰化を抑制したが、TGF- $\beta$ 受容体阻害薬SB431542はMM上清存在下でも石灰化を回復させた。間質細胞株ST2およびTGF- $\beta$ により分化を抑制した骨芽細胞株MC3T3-E1は、MM細胞株5TGM1の増殖を促進し、doxorubicin(DXR)によるMM細胞死を抑制した。一方、終末分化し石灰化能を有する骨芽細胞はMM細胞の増殖を抑制し、DXRによるMM細胞死の抑制活性は明らかでなかった。さらに、骨芽細胞分化を誘導すると骨芽細胞からのIL-6の産生が低下し、骨吸収抑制因子であるosteoprotegerinおよび血管新生抑制因子であるthrombospondin1の産生が増加した。【結論】骨芽細胞分化の誘導は、骨量を回復するのみならず、MMの腫瘍進展をも抑制しうる可能性が示唆された。