

## II-1

## 骨髄腫骨病変部由来因子による間質細胞の未熟性の維持と骨芽細胞の減少

竹内恭子<sup>1</sup>、安倍正博<sup>1</sup>、日浅雅博<sup>1,2</sup>、田中 修<sup>1</sup>、藤井志朗<sup>1</sup>、中村信元<sup>1</sup>、三原 愛<sup>1</sup>、三木浩和<sup>1</sup>、浅野 仁<sup>1</sup>、賀川久美子<sup>1</sup>、矢田健一郎<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>、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>

【背景・目的】骨髄腫(MM)骨病変部では、骨芽細胞が減少しその前駆細胞の間質細胞が豊富に存在している。間質細胞/間葉系幹細胞は骨芽細胞、筋芽細胞や脂肪細胞など多系統の細胞への分化能を有するが、MM 骨病変部では間質細胞が多系統への分化を示さない未熟な状態に維持され、破骨細胞形成や MM 細胞の生存・増殖を促進していると考えられる。我々はこれまでに微小環境由来の TGF- $\beta$  が間質細胞の骨芽細胞への分化を抑制することを報告してきた。しかし、骨芽細胞の生存や間質細胞の未熟性の維持に及ぼす MM 骨髄微小環境の役割は明らかでない。そこで、MM 骨髄微小環境由来因子である TNF- $\alpha$  及び TGF- $\beta$  の間質細胞/骨芽細胞系細胞の生存や多系統への分化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】前骨芽細胞株 MC3T3-E1 を BMP-2 添加にて骨芽細胞に分化させると、未処理の MC3T3-E1 に比べより高率に TNF- $\alpha$  による細胞死が誘導された。間質細胞株 C2C12 は低血清下で筋芽細胞に、10T1/2、ST2、MC3T3-E1 は PPAR $\gamma$  リガンドにより脂肪細胞に分化した。これらの分化誘導は MM 細胞上清や TNF- $\alpha$  による影響を受けなかったが、TGF- $\beta$  の添加によりほぼ完全に抑制された。【まとめ・考察】TNF- $\alpha$  は成熟骨芽細胞により選択的な細胞死を誘導すること、また TGF- $\beta$  は間質細胞の骨芽細胞への分化の抑制に加え筋芽細胞や脂肪細胞への分化も抑制することが示された。MM 骨病変部産生が亢進している TGF- $\beta$  や TNF- $\alpha$  は、間質細胞を未分化な状態に維持すると同時に成熟骨芽細胞に細胞死を誘導し、この結果腫瘍増殖や骨病変の形成が促進されることが考えられた。