

平成 29 年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

| | |
|--------|---|
| 氏名 | 中村 信元 |
| 所属施設名 | 徳島大学 |
| 研究課題名 | 活性化骨芽細胞が惹起する骨髄腫細胞のミトコンドリア障害と代謝の攪乱の分子機序 |
| 研究期間 | 2016 年～ 2025 年 3 月 31 日 |
| 研究成果報告 | <p>1) 論文をもって研究成果報告とする場合には以下にチェックの上、論文を添えて提出してください。</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> <u>研究結果の主な内容が含まれ、本助成を受けている事が明記された論文があるため、研究成果報告を論文に代え提出いたします。</u></p> <p>2) 論文がない場合には以下に報告内容を記載してください。</p> <p>多発性骨髄腫 (MM)は、骨に親和性を持ち進行性の骨破壊病変を形成し、骨微小環境に依存した治療抵抗性を獲得する。これまでに我々の研究グループでは、MM 細胞由来 MIP-1α/β が破骨細胞形成を促進し(Abe, et al. Blood, 2002)、形成された破骨細胞が骨破壊だけでなく直接腫瘍増殖をもたらし(Abe, et al. Blood, 2004)、成熟骨芽細胞は、その前駆細胞である骨髄間質細胞とは全く対照的に MM 細胞にアポトーシスを惹起することを見出した(Takeuchi, et al. PLoS One, 2010)。従って、骨系細胞はその種類、分化段階によって、腫瘍進展を調節する作用があることが明らかになった。</p> <p>我々は、分化した骨芽細胞(OB)が MM 細胞のミトコンドリアを障害し、MM 細胞の代謝を攪乱することを明らかにした。まず、ミトコンドリアに選択的に捕捉される塩基性蛍光色素でミトコンドリアを染色し、フローサイトメトリーで検出したところ、分化させていない OB と共培養した場合と比較して、分化した OB と共培養した MM 細胞ではミトコンドリアの減少がみられ、細胞あたりの ATP 量も低下していた。腫瘍の代謝に影響を及ぼす可能性が示唆されている因子、PIM-2 の蛋白発現においては、分化させていない OB と共培養した場合は PIM-2 の発現はやや増強したが、分化させた OB との共培養では、逆に低下し、mRNA レベルでも低下させていた。分化した OB と共培養した際にエネルギー代謝の変化を WB でみると、PIM-2 は 1 日後にすでに低下し、その後より AMPK のリン酸化がみられた。従って、分化した OB は MM 細胞で AMPK のリン酸化をもたらすものと考えられた。ミトコンドリアのエネルギー制御を司る PGC-1 の発現を経時的に解析すると、分化した OB と共培養した場合は、PGC-1 の低下の後、AMPK の活性化がみられた。これらのことから、骨芽細胞との共培養では、PIM-2 の阻害により MM 細胞のエネルギーの枯渇が起こり、AMPK の活性化をもたらすものと考えられた。</p> <p>さらなる検討により、分化した OB はマイクロ RNA の一つである microRNA-125b の発現が高く、逆に MM 細胞では低く、microRNA125-b が細胞外小胞を介して MM 細胞に取り込まれ、種々の作用をもたらす、最終的に MM の細胞死をもたらしていることが明らかになった(Kim et al. Haematologica 2025)。</p> <p>これらのことから、活性化した OB は骨髄微小環境内で microRNA125-b を介して MM 細</p> |

※提出時のファイル形式は A4 サイズ PDF データとすること

| | |
|--|--|
| | <p>胞に抑制的に働き、その結果ミトコンドリア障害や代謝障害が起こっていることが判明した。 今後、microRNA125-b が MM の骨髄微小環境を改善させる有望な治療薬として期待される。</p> |
|--|--|