

論文内容の要旨

報告番号		氏名	芳谷 和洋
Low concentrations of alendronate increase the local invasive potential of osteoblastic sarcoma cell lines via connexin 43 activation 低濃度アレンドロネートはコネキシン 43 活性を介して造骨系肉腫細胞株の局所浸潤能を増加させる			

論文内容の要旨

[目的]

ビスフォスフォネート製剤(ビス製剤)は破骨細胞に作用し骨吸収を抑制する作用から骨粗鬆症やがんの骨転移に対する治療薬として広く用いられている。また近年その直接的抗腫瘍効果が報告される一方、低濃度においては腫瘍細胞の増殖を促進するという報告もあり、その作用機序の全貌は明らかではない。本研究において我々は低濃度ビス製剤の悪性骨腫瘍に与える生物学効果を検討した。

[方法]

ビス製剤はアレンドロネートを用いた。細胞株は、骨肉腫細胞(MG63,HOS)、線維肉腫細胞(HT1080)、前立腺癌細胞(PC3)を用いた。細胞増殖は MTS アッセイを用い各種濃度ビス製剤(1nM-1mM)の影響を検索した。また細胞運動能は in vitro scratch assay 法を用い、骨吸収能は bone resorption assay 法を用いて同様に測定した。カテプシン K とコネキシン 43 については RT-PCR 法にて mRNA 発現を、免疫細胞染色および ELISA にて蛋白レベルの発現と活性を比較検討した。

[結果]

ビス製剤刺激は上記のすべての細胞株に対して高濃度毒性を示したが、造骨性腫瘍である HOS, MG63 の二株では低濃度(10nM-1 μM)での有意な細胞増殖の増加をみた(p<0.05)。また低濃度ビス製剤群において HOS 細胞の運動能、骨吸収能は有意に増強した(p=0.01)。骨基質分解酵素であるカテプシン K の活性は対照群と比較して有意な増強を認めなかったが、骨形成細胞のアポトーシスに関与するとされるコネキシン 43 発現は mRNA および蛋白レベルで対照群と比べて増強した。HOS 細胞の低濃度ビス製剤刺激下の細胞増殖の増加は、コネキシン 43 阻害剤オレアミドの付加にて有意に抑制された(p=0.01)。

[結論]

造骨性細胞株においてビス製剤は高濃度における細胞障害を示す経路とは別個に、コネキシン 43 発現を介して細胞増殖、運動能、骨基質吸収能を高める経路を持つ可能性が示され、同製剤のもつ潜在的なリスクが明らかとなった。ビス製剤の作用機序に対する一層の生物学的検索が重要と考えられる。