

## B-4 柑橘由来フラボノイド・ヘスペレチンによる MGUS 抑制効果の検討

○菊川佳敬、満屋裕明、畑 裕之

熊本大学大学院血液内科学<sup>1</sup>

【目的】我々は、3年間の経過でM蛋白が2080mg/dlから878mg/dlまで減少したMGUSを経験した。本症例は、同時期に糖転移ヘスペリジンを含むサプリメントを摂取していた。ヘスペリジンは体内にてヘスペレチンに代謝されるため、ヘスペレチンの抗腫瘍効果を検討した。

【方法】患者骨髄腫細胞はCD138磁気ビーズを用いて純化、抗腫瘍効果はWST-8にて解析、アポトーシスはAnnexin-V/PI染色した細胞をフローサイトメトリーにて解析、ミトコンドリア膜電位はJC-1染色にて測定した。細胞内シグナル解析はwestern blottingで、プロテアソームのキモトリプシン様活性は20Sプロテアソームアッセイキットにて評価した。【結果】ヘスペレチンは、骨髄腫細胞に細胞死を誘導した。細胞はAnnexin-V陽性で、caspase-3, 8, 9が活性化された。caspase-8, 9の抑制はこの細胞死を回避できず、pan-caspase inhibitorにて細胞死が抑制された。ヘスペレチンによるミトコンドリア膜電位異常とチトクロームcの放出が確認され、軽度のプロテアソームの阻害効果も観察された。【結論】ヘスペレチンのアポトーシス誘導能はミトコンドリア傷害によるものと、そのほかにカスパーゼ非依存性の経路も考えられた。ヘスペレチンの骨髄腫への効果は報告がなく、糖転移体は毒性が低いことからMGUS, SMMを含む早期治療戦略への応用が考えられる。