

多発性骨髓腫細胞に対するサイクリン依存性キナーゼ阻害剤(CDK inhibitor) R-Roscovitine の抗腫瘍効果

半田寛、村上博和、入澤寛之、斉藤貴之、塚本憲史

群馬大学医学部保健学科応用検査学、群馬大学医学部附属病院血液内科

【目的】R-Roscovitine は ATP と拮抗することにより CDK の活性を阻害するプリン誘導体の一種で、CDK を特異的に阻害しその他のセリン/スレオニンキナーゼ、チロシンキナーゼ活性を阻害しない。In vitro でさまざまな癌細胞株を apoptosis に導くことが報告されている。われわれは骨髓腫細胞株と多発性骨髓腫患者より得た骨髓腫細胞にて in vitro でのその作用を検討した。【方法】骨髓腫細胞株に、R-Roscovitine を様々な濃度で添加培養後、継時的に cell cycle、caspase の活性を測定し、apoptosis 関連遺伝子 Mcl-1, Bcl-2 発現を RT-PCR にて解析した。骨髓腫患者から得た骨髓腫細胞と正常造血細胞に対する R-Roscovitine の影響を同時に調べるため、flow cytometry による解析を行った。【結果】Caspase-3 は KMS26 において 3 時間培養から活性化し上流の Caspase-9 活性化は 1 時間後に始まっていた。Caspase-8 は活性化しなかった。KMS12 は KMS26 よりやや感受性が劣っていた。Cell cycle は 24 時間培養にて G1 期停止、S 期停止、G2/M 期停止が観察された。骨髓腫細胞において apoptosis を制御している Mcl-1, Bcl-2 の mRNA 発現は 30 分の培養でははっきりとした差はみとめられなかった。患者検体解析では、骨髓腫細胞は骨髓中の赤芽球や造血前駆細胞より R-Roscovitine に対して感受性が高かった。【結論】R-Roscovitine の効果は濃度および時間依存性で、細胞により感受性が異なり、正常細胞より骨髓腫細胞の感受性が高い。Apoptosis は Caspase-9 3 の経路で起こっていると考えられる。