

骨髄腫細胞における FLIP を標的とした TRAIL 受容体シグナル伝達の増強効果

尾崎修治^{1,2}, 関本悦子¹, 田中洋一¹, 北添健一¹, 浅野 仁¹, 長楽雅仁¹, 中野綾子¹, 竹内恭子¹, 原 朋子¹, 橋本年弘¹, 安倍正博¹, 元木一宏³, 戸村高文³, 石田 功³, 片岡之郎³, 松本俊夫^{1,2}

¹徳島大学大学院生体情報内科学, ²徳島大学病院輸血部, ³キリンビール医薬カンパニー

【目的】TRAIL 受容体を介するシグナルは腫瘍細胞のアポトーシスを誘導するが, 骨髄腫細胞においては抵抗性を示す場合が多い。我々はプロテアソーム阻害剤 bortezomib や HDAC 阻害剤 SAHA を併用することが骨髄腫細胞の TRAIL 受容体のアゴニスティック抗体に対する感受性を高めることを見出し, その機序について検討を加えた。【方法】骨髄腫細胞株を bortezomib や SAHA の存在下に培養し, TRAIL-R1 抗体や TRAIL-R2 抗体によるアポトーシス誘導について測定した。フローサイトメトリーやウエスタンブロット法を用い, TRAIL 受容体やアポトーシス関連蛋白の発現を検討した。【結果】骨髄腫細胞においては TRAIL-R2 よりも TRAIL-R1 の発現が優位であり, TRAIL-R1 抗体によりアポトーシスが誘導された。TRAIL 受容体抗体の作用は bortezomib や SAHA の刺激により相乗的に増強した。これらの薬剤による TRAIL 受容体の発現レベルの変化は認められなかったが, アポトーシス関連蛋白の中で FLIP の発現が著明に抑制された。また, siRNA を用いて FLIP 遺伝子の発現を抑制したところ, TRAIL-R1 抗体や TRAIL-R2 抗体によるアポトーシスの増強が確認された。【結論】Bortezomib や SAHA は FLIP を抑制することを通じて TRAIL 受容体シグナル伝達を増強させるものと考えられることから, FLIP を標的とした新しい治療法の開発へつながる可能性が示唆された。