

III-1

キガマイシンによる骨髄腫細胞へのネクローシス誘導

中村美紀¹、呂 杰²、江角浩安²、満屋裕明¹、畑 裕之¹熊本大学医学部附属病院血液内科¹、国立がんセンター東病院、臨床開発センター²

【はじめに】Kigamicin (KM)は *Actinomycetes* 由来の化合物であり膵がん細胞に飢餓状態でのみネクローシスを誘導する (Lu et al., *Cancer Science* 95, 547-52, 2004)。その機序は、PI3-kinase 阻害効果によると推測されているが、詳細は不明である。我々は、KM の骨髄腫細胞に対する効果を検討し、KM が非飢餓状態で低濃度で骨髄腫細胞にネクローシスを誘導することを見出した。

【方法、結果】骨髄腫細胞株 (12PE and KHM-11) および CD138 磁気ビーズにより純化された患者由来骨髄腫細胞を用い、KM の効果をトリパンブルー染色および WST8 により検討した。すべての実験はアミノ酸、血清存在下で行った。KM は 24 時間で骨髄腫細胞に細胞死を誘導し、その CC₅₀ は約 100 nM であったが、一方膵臓がん細胞である PANC-1 は 10 μM でも生存し、膵臓がん比べ骨髄腫細胞は KM に高感受性であった。骨髄腫細胞純化前の骨髄単核球を 500 nM の KM で処理すると正常リンパ球は生存したが、骨髄腫細胞は死滅したことから、KM は比較的選択的に骨髄腫細胞に作用すると考えられた。次に、KM の作用機序を解析するために Western blot を行ったところ、KM は AKT のリン酸化を減少させ、既報どおり PI3-kinase 阻害効果を持つことが示された。しかし、pan-PI3 kinase 阻害剤である LY294002 は骨髄腫細胞にネクローシスを誘導しなかったことから、PI3-kinase 阻害が KM の中心的な役割ではないと考えられた。KM の作用機序をさらに解析するために細胞周期に関わる分子への影響を検討したところ、KM は cyclin-D1 の発現を完全に抑制することが判明した。さらに KM による処理後 5 時間で p21 の細胞質から核への以降が認められ、KM は短時間で細胞周期制御機構を破綻させると考えられた。メルファラン耐性細胞株を用いた実験では、KM はメルファラン感受性細胞株よりも低濃度で耐性株に細胞死を誘導し、KM がメルファラン耐性を克服する可能性が示された。

【考察】多くの抗腫瘍剤はアポトーシスを誘導するが KM はネクローシスを誘導し、その意味でユニークな機序をもつ薬剤である。このため、既存の抗腫瘍薬とは交叉耐性を示さないと考えられ、事実、メルファラン耐性株には強い抗腫瘍効果を示した。正常リンパ球への作用は比較的弱いと考えられ、また、Lu らの検討では、マウス膵臓がんの Xenograft モデルにおいて KM は安全に投与されており、KM の今後の臨床応用が期待される。