

I-4

多発性骨髓腫においてサイクリン D1 過剰発現による薬剤感受性の増強は S 期の延長と TRAIL シグナルを介する

黒田芳明¹、坂井 晃¹、津山尚弘²、片山雄太³、宗正昌三¹、沖川佳子¹、麻奥英毅³、中十奈々恵¹、水野真美⁴、西阪 隆⁵、小川克成⁶、田中英夫¹、木村昭郎¹

広島大学原爆放射線医科学研究所血液内科¹，広島大学大学院医歯薬先進医療開発科学²，広島赤十字・原爆病院内科³，広島大学病院輸血部⁴，県立広島病院臨床研究検査科⁵，広島大学病院病理部⁶

【目的】骨髓腫細胞株(RPMI8226)にサイクリン D1 遺伝子を移入したサイクリン D1 過剰発現細胞株は bortezomib, dexamethasone, melphalan, thalidomide immunomodulatory compounds に対する感受性が高いことを報告してきたが，その細胞死の機序についてさらに解析した。

【方法】親株(RPMI82269), cyclin D1 transfectant, mock の 3 種類の細胞株で細胞増殖活性，細胞周期, TRAIL receptor の発現, さらに TRAIL 刺激による細胞死の誘導について解析した。

【結果】サイクリン D1 の過剰発現によって Doubling time に変化はないが，S 期の細胞の割合が増加し，G0/G1 期の細胞の割合が減少した。また G2/M 期の細胞の増加はなかった。TRAIL receptor は DR5 の発現が cyclin D1 transfectant に有意に増加しており，TRAIL の刺激によって早期に細胞死が誘導された。【考察】サイクリン D1 の発現が薬剤感受性を高める機序に caspase8 & 9 の誘導を認めているが，その上流には TRAIL からのシグナルの存在が推測される。また骨髓腫の病期の初期においてサイクリン D1 の過剰発現が細胞周期における S 期の延長を導き，それが遺伝子の不安定性を誘発し多段階的に遺伝子の異常が起こり，病勢の進行に繋がることを推測される。