

I-5

ストローマ細胞、破骨細胞は Pim-2 の発現誘導を介し骨髄腫細胞の生存を促進する

浅野仁¹、安倍正博¹、日浅雅博²、中村信元¹、三原愛¹、三木浩和¹、賀川久美子¹、竹内恭子¹、矢田健一郎¹、橋本年弘¹、尾崎修治^{1,3}、松本俊夫¹

徳島大学大学院生体情報内科学¹、徳島大学大学院口腔顎顔面矯正分野²、徳島大学病院輸血部³

【目的】ストローマ細胞(SC)や破骨細胞(OC)は、骨髄腫(MM)細胞の生育・増殖に好適な骨髄細胞環境(骨髄腫ニッチ)の主要な構成細胞である。SCやOCはMM細胞の生存促進因子であるIL-6やTNF familyのBAFF、APRILを産生している。我々はこれまでにセリンスレオニンキナーゼPim-2がMM細胞の主要な抗アポトーシス因子であること、またIL-6によりMM細胞のPim-2蛋白発現が増強されることを示してきた。従って、Pim-2はMM細胞の骨髄微小環境内での生存促進に重要な役割を担っている可能性がある。今回SC、OCによるMM細胞の生存促進におけるPim-2の役割を明らかにするために以下の検討を行った。【方法、結果】MM細胞のPim-2の発現はWestern blotおよびFCMで解析した。IL-6、TNF α 、BAFF、APRILはいずれもRPMI8226、IL-6依存性株INA-6のPim-2蛋白の発現を増加させた。INA-6をSCおよびOCと共存培養するとIL-6非添加下でもINA-6の生存・増殖が促進され、そのPim-2発現が増強した。Pim-2 RNAiでINA-6のPim-2の発現を抑制するとSCおよびOCによるINA-6の生存・増殖の促進が抑制された。さらに、proteasome inhibitorであるbortezomib, MG132を添加すると共存培養下でもINA-6のPim-2発現が著明に抑制されておりINA-6に細胞死が誘導された。【結論】MM骨病変内ではSC、OCによりMM細胞のPim-2が過剰発現しMM細胞の生存を促進していること、さらにPim-2はbortezomibの標的である可能性が示唆された。