

### III-1

#### HIF-1 をターゲットとした多発性骨髄腫の新たな分子標的治療の可能性

桐戸敬太、胡 永珍、吉田こず恵、野崎由美、中畠 圭、三森 徹、永嶋貴博、國玉眞江、  
迫江公己、小松則夫

山梨大学医学部附属病院血液内科

【目的】HIF-1(Hypoxia inducible factor-1)は低酸素応答を制御する司令塔的な転写因子である。一方、HIF-1 の異常な活性化が癌の進展や転移に深く関わっていることが報告されている。我々は、多発性骨髄腫 (MM) の病態における HIF-1 の役割について研究を進め、さらに HIF-1 をターゲットとした MM の分子標的治療の可能性について検討した。

【方法】ヒト MM 細胞株、KMM-1、RPMI8226 および U-266 を用いた。また、インフォームド・コンセントの得られた MM 症例 (n=5) の骨髄検体より CD138 陽性細胞を分離し解析に用いた。

【結果】( 1 ) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) で MM 細胞株を刺激することにより、HIF-1 の活性化が見られた。( 2 ) 活性化された HIF-1 を介して、抗アポトーシスタンパクである survivin の発現が誘導された。( 3 ) IGF-1 は臨床検体由来の CD138 陽性細胞においても、HIF-1 の活性化と survivin の発現を誘導した。( 4 ) HIF-1 阻害剤である Echinomycin あるいは siRNA を用いた HIF-1 の発現抑制により、IGF-1 依存性の survivin の誘導が阻害され、IGF-1 の抗アポトーシス効果が消失した。

【結論】HIF-1 は survivin の発現を介して MM 細胞の生存維持に関わっており、MM の分子標的治療のターゲットとして注目すべき分子であると考えられる。