

III-4

多発性骨髄腫細胞株に対する亜硫酸の殺細胞効果と autophagy 誘導

菊川佳敬、満屋裕明、畑 裕之

熊本大学医学部附属病院血液内科

【目的】近年、欧米では多発性骨髄腫に亜硫酸を用いた治療が行われているが、その作用機序は不明な点が多い。我々は、*in vitro* における亜硫酸の骨髄腫細胞に対する効果および作用機序を検討した。

【方法】骨髄腫細胞株 12PE に亜硫酸を添加、18時間後に WST8 にて生存細胞数を定量化した。Western blotting にて LC3 や caspase-3 の評価をおこない、Lysotracker にて Lysozome の集積を蛍光顕微鏡下に判定した。アポトーシスの評価は形態観察およびフローサイトメトリーで判定した。

【結果】骨髄腫細胞に対して、亜硫酸は濃度依存性に細胞死を誘導した。高濃度 (2.0 μM) の亜硫酸は ERK リン酸化阻害と caspase-3 の活性化を誘導したが、低濃度 (0.5 μM) では LC3-II の発現と lysozome の集積を認め autophagy を誘導すると考えられた。さらに低濃度の亜硫酸は、飢餓状態による細胞死を抑制したことから、低濃度亜硫酸による autophagy は細胞死を回避させると考えられた。低濃度の亜硫酸はボルテゾミブによる細胞死を阻害したがメルファランの効果には影響しなかった。

【結論】亜硫酸は高濃度ではアポトーシスを誘導するが、低濃度では autophagy を誘導し、濃度により異なる機能を有すると考えられる。低濃度亜硫酸はボルテゾミブによる細胞死を阻害することから、ボルテゾミブとの併用療法に際しては亜硫酸の血中濃度モニタリングが重要であると考えられた。