

# 27H-pm05S

Nitrogen-containing bisphosphonates による Ras 経路阻害を介した Bim 発現増加によるアポトーシス誘導機序

○ 寫岡 弘高<sup>1</sup>, 椿 正寛<sup>1</sup>, 武田 朋也<sup>1</sup>, 坂本 洸太郎<sup>2</sup>, 藤田 亜里沙<sup>1</sup>, 小川 直希<sup>1,2</sup>, 眞下 恵次<sup>1,3</sup>, 藤原 大一郎<sup>1,3</sup>, 山添 譲<sup>4</sup>, 阪口 勝彦<sup>3</sup>, 石坂 敏彦<sup>2</sup>, 西田 升三<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>近畿大薬・薬物治療, <sup>2</sup>市立堺病院薬, <sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬, <sup>4</sup>近畿大病院薬 )

<目的> Nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) は、種々の腫瘍細胞において低分子 G タンパクのプレニル化を抑制することでアポトーシスを誘導することが示されているが、その詳細は不明である。今回、N-BPs による造血器系腫瘍細胞でのアポトーシス誘導機序の解明を試みた。<方法> 細胞生存率はトリパンプルーにて検出した。また、各種タンパクの活性は western blotting にて検出した。<結果> N-BPs が造血器腫瘍細胞においてミトコンドリア膜電位低下を介したカスパーゼ依存的なアポトーシスを誘導することを認めた。また、N-BPs はメバロン酸経路中のゲラニルゲラニルピロリン酸産生阻害により Ras のプレニル化を抑制することが明らかとなった。さらに、N-BPs は ERK および mTOR の活性低下による Bim の発現増加を介してアポトーシスを誘導することを示した。また、Bim の発現増加には ERK 及び mTOR 抑制による Bim のリン酸化阻害が関与することを見出した。これらの結果から、N-BPs は造血器腫瘍に対して GGPP の生合成阻害による Ras/ERK 経路および Ras/mTOR 経路抑制による Bim の発現増加を介してアポトーシスを誘導することが明らかとなった。<考察> N-BPs は Ras 活性化腫瘍などに対してより効果的にアポトーシスを誘導することが期待でき、Ras 活性化造血器腫瘍に対しての抗悪性腫瘍薬として臨床応用できる可能性がある。