

# 26F-am04S

慢性骨髄性白血病細胞に対するイマチニブの継続的曝露が細胞の生存や抗がん剤に対する感受性に与える影響の解析

○菊谷 芽久美<sup>1</sup>, 青木 重樹<sup>1</sup>, 平尾 卓也<sup>1</sup>, 伊藤 晃成<sup>1</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬)

**【目的】**がん細胞は ATP 産生を主に解糖系に依存しており、イマチニブ (IM) などのチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が解糖系に影響を及ぼすことが報告がされている。IM は長期投与を原則とし、治療途中での副作用の発現や薬物抵抗性が問題となるが、長期曝露した際の細胞内環境の変化に関する知見は乏しい。本研究ではまず、慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞に対し IM を継続的に曝露した際に生じるエネルギー代謝関連の細胞内分子基盤の変動をモニターし、それらが CML 細胞の生存や抗がん剤の感受性に与える影響について評価した。また、IM の曝露に伴うグルコースの細胞内蓄積が解糖系の副経路であるポリオール経路を駆動させると考え、この経路の律速酵素であるアルドース還元酵素 (AKR1B1) や、それと高い相同性を持つ AKR1B10 に着目し検討した。

**【方法】**ヒト CML のモデル細胞として K562 細胞を用いた。K562 細胞に対して IM を継続的に曝露し、抗がん剤感受性とエネルギー代謝関連タンパク質である S6K と AMPK の変動をモニターした。また、この細胞内分子基盤の変動を各阻害/活性化薬物で模倣し、種々の抗がん剤感受性の影響を評価した。さらに、IM を継続的に曝露した際に AKR 群が K562 細胞の生存や増殖能に与える影響を AKR 阻害薬を用いることで検討した。

**【結果・考察】**IM の継続的な曝露により、TKI 特異的に感受性の増大が認められ、それは AMPK の活性化と S6K の抑制に関連していることが示唆された。さらに、この細胞内分子基盤の変動を薬物で模倣することによっても、TKI の感受性増大効果が確認された。また、IM の継続的な曝露によって、AKR1B1 や 1B10 の mRNA 発現量の上昇が認められ、それは IM を継続的に曝露された K562 細胞の生存や増殖に寄与していることが示唆された。一連の検討から、CML に対する TKI 治療をより効果的に実施するために、細胞内エネルギー代謝変動の理解およびその制御が有用であると考えられる。