

RANK/RANKL を介した多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得機序

○椿 正寛¹, 武田 朋也¹, 友成 佳加¹, 眞下 恵次^{1,2}, 藤原 大一郎^{1,2}, 阪口 勝彦², 西田 升三¹ (近畿大・薬・薬物治療,²日本赤十字和歌山医療センター薬剤部)

<目的>多発性骨髄腫の臨床における大きな問題点として、長期間の抗がん剤投与により耐性を示すことが挙げられる。多発性骨髄腫において RANK が発現されていることが見出されており、RANK/RANKL の結合により骨髄腫細胞の増殖、生存が促進される結果、抗がん剤耐性が獲得される可能性が考えられる。そこで今回、抗がん剤耐性機構における RANK/RANKL システムの関与及び詳細な機序について検討を試みた。<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>RANK 発現が見られた骨髄腫細胞株に RANKL 添加時、抗がん剤耐性獲得を認め、RANKL 中和抗体処理により、抗がん剤による細胞死誘導を確認した。次に、耐性獲得に関与する因子を検討した結果、transporter である MDR1、BCRP、LRP1 の発現増加が認められた。さらに、アポトーシス促進因子である Bim の発現低下も明らかにした。また、シグナル伝達因子の解析では種々のシグナル因子の活性化を認め、それらを阻害することで耐性が克服されることを見出した。<考察>多発性骨髄腫での RANK/RANKL による耐性獲得はシグナル伝達因子活性化による MDR1、BCRP、LRP1 の発現増加及び Bim の発現低下に起因する可能性が考えられた。以上より、RANK 発現多発性骨髄腫における耐性克服には、これら因子の阻害が有用であることが示唆された。