

# 学位論文抄録

## 抗骨髄腫作用を持つ二種類の天然化合物とその作用機序

( Identification of two natural compounds showing anti-myeloma effects and analysis of their mechanisms of anti-myeloma effects)

菊川 佳敬

熊本大学大学院医学教育部博士課程 臨床医科学専攻 血液内科学

指導教員

満屋 裕明教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程 医学専攻 血液内科学

## 学位論文抄録

### [ 背景と目的 ]

近年、我が国でも人口の高齢化にともない多発性骨髄腫による死亡数および粗死亡率は上昇している。種々の治療法の開発により、全生存期間は延長しているが、いまだにその成績は満足できる物ではない。我々は、多発性骨髄腫の前がん状態であるMGUS (Monoclonal Gmmopathy of Udetermined Sgnificance)および多発性骨髄腫において、自然軽快した症例を一例ずつ経験した。各々異なる天然由来化合物(セファランチン、ヘスペレチン)をサプリメントとして内服しており、これらの抗腫瘍効果の確認、機序の解析を行った。

### [ 方法 ]

セファランチンおよびヘスペレチンの効果を確認するため、細胞増殖抑制効果はWST-8アッセイを用い、アポトーシスの確認は形態観察とフローサイトメトリーを用いた。化合物作用前後における細胞内シグナルの解析には主としてウエスタンブロットを使用し、Death Receptor系の解析には免疫染色を行い蛍光顕微鏡で解析した。化合物による活性酸素種の発生やミトコンドリア膜電位変化も検討した。

### [ 結果 ]

セファランチンとヘスペレチンはともに患者由来骨髄腫細胞および骨髄腫細胞株の増殖を抑えることがWST-8アッセイにより示された。また、その細胞死はアポトーシスであることが形態観察およびAnnexin-V/PI染色により示唆された。両物質ともにカスパーゼ3を活性化することが認められた。セファランチンでは活性酸素種の発生とミトコンドリアからのBaxの放出に引き続くアポトーシスが確認されたが、細胞によっては、アポトーシスではなくサイクリンD1およびサイクリン依存性キナーゼ6の減少とそのインヒビターであるp15、p21が増加し細胞周期停止を起こすことが示された。ヘスペレチンはミトコンドリア膜電位変化を誘導しカスパーゼ依存性の細胞死を来すと同時にカスパーゼ非依存的なApoptosis Inducing Factor (AIF)を介する細胞死も誘導することが認められた。

### [ 考察 ]

二つの天然由来化合物ともにin vitroで抗骨髄腫細胞作用が確認された。その作用は、カスパーゼ依存と非依存の両経路を介しており、作用機序は多彩であった。これら化合物の標的分子は不明であるが、複数の標的を介する結果、複数の機序で抗腫瘍効果が得られる可能性があり、単一分子を標的とする治療法に比べ、効果は弱いもののその治療対象は広いと考えられる。今後、これら化合物をseedとしてより強い抗腫瘍効果をもつ化合物が得られれば、難治疾患である骨髄腫の治療の進歩につながると考えられる。

### [ 結論 ]

セファランチンとヘスペリジンは抗骨髄腫効果を持つことがin vitroで証明され、骨髄腫に対する新規治療につながる可能性が示唆された。