

論 文 内 容 要 旨

題目 The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells

(セリンスレオニンキナーゼ Pim-2 は骨髄腫における新規抗アポトーシス媒介因子である)

著者 J Asano, A Nakano, A Oda, H Amou, M Hiasa, K Takeuchi, H Miki, S Nakamura, T Harada, S Fujii, K Kagawa, I Endo, K Yata, A Sakai, S Ozaki, T Matsumoto and M Abe

平成 23 年 4 月 8 日発行 Leukemia 第 25 巻第 7 号
1182 ページから 1188 ページに発表済

内容要旨

多発性骨髄腫は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、広範な骨破壊性病変を形成する。骨髄腫骨病変部に誘導される破骨細胞や骨髄間質細胞は、IL-6 や TNF family の BAFF、APRIL を産生し、骨髄腫細胞の生存・増殖に好適な微小環境を形成し、骨破壊性病変が進行しつつ腫瘍も進展するという悪循環をもたらす。セリンスレオニンキナーゼ Pim-2 は、モロニーレトロウイルス誘発白血病の原因遺伝子として同定された発癌遺伝子であるが、サイトカインにより誘導される新規抗アポトーシス媒介因子である。しかし、骨髄腫における Pim-2 の発現調節やその役割の検討はない。そこで、骨髄微小環境内での骨髄腫細胞の生存における Pim-2 の役割を明らかにするために以下の検討を行った。

Pim-2 は健常者末梢血単核細胞にはほとんど発現していないが、患者骨髄腫細胞および骨髄腫細胞株の全てに構成的に高発現していた。骨髄腫細胞株の Pim-2 発現は他の造血器腫瘍細胞株に比べ高い傾向が見られた。骨髄間質細胞および破骨細胞との共存により患者骨髄腫細胞および骨髄腫細胞株の Pim-2 発現が亢進した。骨髄間質細胞は破骨細胞より骨髄腫細胞の Pim-2 発現の誘導活性が強かった。MM 細胞の Pim-2 発現は、IL-6 あるいは TNF family cytokine の TNF α 、BAFF や APRIL の添加で亢進し、さらに IL-6 とこれらの TNF family cytokines を同時添加すると協調的に増加した。しかし、IGF-1、SDF-1 や VEGF の添加では、Pim-2 の発現亢進はみられなかった。

IL-6 と TNF α による Pim-2 発現の亢進はそれぞれ STAT3 阻害薬 cucurbitacinI、

様式(8)

NF- κ B 阻害薬 parthenolide で減弱した。骨髄間質細胞による骨髄腫細胞の Pim-2 の発現亢進は抗 IL-6 抗体と抗 IL-6R 抗体の同時添加および cucurbitacinI の添加でほぼ消失し、また破骨細胞による骨髄腫細胞の Pim-2 の発現亢進は parthenolide の添加で消失した。

IL-6 添加および骨髄間質細胞あるいは破骨細胞の共存による骨髄腫細胞株の生存・増殖の促進は、Pim2 siRNA で部分的に抑制された。さらに、Pim2 siRNA とともに rapamycin で PI3K/Akt/mTOR 経路を阻害すると協調的に骨髄腫細胞株の生存率は低下した。Pim 阻害薬 (Z)-5-(4-Propoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione は容量依存性に骨髄腫細胞株の生存を抑制し、この抗腫瘍活性は PI3K 阻害薬 LY294002 の併用で増強した。Pim 阻害薬処理後の骨髄腫細胞株では、蛋白の翻訳に関わる 4E-BP1 のリン酸化が抑制され、c-Myc とともに骨髄腫細胞の重要な抗アポトーシス因子である Mcl-1 の蛋白量が著明に減少していた。

以上の結果から、Pim2 は、骨髄微小環境内で生存・増殖する骨髄腫細胞の重要な抗アポトーシス媒介因子であり、Pim-2 を介するシグナル経路は、PI3K/Akt/mTOR 経路と協調的に作用し MM 細胞の生存を促進することが示された。また、骨髄腫細胞と骨髄微小環境の相互作用により過剰産生される IL-6、TNF family cytokines などにより、骨髄腫細胞の Pim-2 の発現が亢進し、骨髄腫細胞は抗アポトーシス活性を獲得していることが示唆された。Pim-2 は骨髄腫の重要な治療標的であり、Pim-2 阻害薬は新規骨髄腫治療薬の候補と考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1202号	氏名	浅野 仁
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 佐々木 卓也 副査 片桐 豊雅		

題目 The serine/threonine kinase Pim-2 is a novel anti-apoptotic mediator in myeloma cells
 (セリンスレオニンキナーゼ Pim-2 は骨髄腫における新規抗アポトーシス媒介因子である)

著者 J Asano, A Nakano, A Oda, H Amou, M Hiasa, K Takeuchi, H Miki, S Nakamura, T Harada, S Fujii, K Kagawa, I Endo, K Yata, A Sakai, S Ozaki, T Matsumoto and M Abe
 平成 23 年 7 月発行 Leukemia 第 25 巻 7 号
 1182 ページから 1188 ページに発表済
 (主任教授 松本俊夫)

要旨 多発性骨髄腫は、骨髄微小環境に依存した進展を示し、広範な骨破壊性病変を形成する。骨髄腫骨病変部に誘導される破骨細胞や骨髄間質細胞は、骨髄腫細胞の生存・増殖に好適な微小環境を形成し、骨破壊性病変が進行しつつ腫瘍も進展するという悪循環をもたらす。セリンスレオニンキナーゼ Pim-2 は、サイトカインにより誘導される新規抗アポトーシス媒介因子であるが、骨髄腫における Pim-2 の発現調節やその役割の検討はない。そこで、申請者らは骨髄微小環境内での骨髄腫細胞の生存・増殖における Pim-2 の役割を明らかにするために以下の検討を行った。得られた結果は以下に要約される。

1. Pim-2 は、骨髄腫細胞に構成的に高発現しており、骨髄間質細胞および破骨細胞との共存によりその発現が亢進した。

2. 骨髄腫細胞の Pim-2 発現は、IL-6 あるいは TNF ファミリーサイトカインの TNF α 、BAFF や APRIL の添加で亢進し、IL-6 とこれらの TNF ファミリーサイトカインを同時添加すると協調的に増加した。IL-6 および TNF α による Pim-2 発現の亢進はそれぞれ STAT3 阻害薬、NF- κ B 阻害薬で減弱した。
3. 骨髄間質細胞および破骨細胞の共存による骨髄腫細胞の生存・増殖の促進は、Pim2 siRNA で部分的に、Pim2 siRNA と rapamycin の併用で協調的に抑制された。Pim 阻害薬 (Z)-5-(4-Propoxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione は用量依存性に骨髄腫細胞株の生存を抑制し、この抑制活性は PI3K 阻害薬 LY294002 の併用で増強された。
4. Pim 阻害により骨髄腫細胞株の蛋白の翻訳に関与する 4E-BP1 のリン酸化が抑制され、c-Myc とともに Mcl-1 の蛋白量が著明に減少した。

以上より、骨髄微小環境で過剰に産生される IL-6 や TNF ファミリーサイトカインにより骨髄腫細胞の Pim-2 発現が亢進し、Pim-2 を介するシグナル経路は PI3K/Akt/mTOR 経路と協調的に骨髄腫細胞の生存を促進すること、Pim-2 の阻害が骨髄腫細胞に著明な細胞死を誘導することが示された。これらの成績は、Pim-2 を標的とした治療が未だ難治である多発性骨髄腫に対する有望な新規治療戦略となる可能性を示すものであり、学位授与に値するものと判定した。