

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1603 号	氏名	丸橋 朋子
審査委員	主査 池田 康将 副査 親泊 政一 副査 滝沢 宏光		

題目 Acute suppression of translation by hyperthermia enhances anti-myeloma activity of carfilzomib

(温熱療法による急速な翻訳抑制はカルフィルゾミブの抗骨髄腫活性を増強する)

著者 Tomoko Maruhashi, Hirokazu Miki, Kimiko Sogabe, Asuka Oda, Ryohei Sumitani, Masahiro Oura, Mamiko Takahashi, Takeshi Harada, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Kiyoe Kurahashi, Itsuro Endo, Masahiro Abe
 2024 年 1 月 22 日発行 International Journal of Hematology
 に Online で先行発表済
 DOI:10.1007/s12185-023-03706-8
 (主任教授 和泉 唯信)

要旨 非可逆的プロテアソーム阻害薬(proteasome inhibitor: PI)の carfilzomib (CFZ) は難治多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) に対する中心的治療薬であるが、MM 細胞の CFZ への耐性化が問題になっている。本研究では、CFZ に対する MM 細胞の耐性機序とその耐性を克服するための温熱療法の併用効果について検討した。CFZ は実際の患者投与後の薬物動態を模倣し、高濃度 1 時間パルス投与し、また温熱療法として細胞を 43°C で 20 分処理した。得られた結果は以下の通りである。

1) 検討した MM 細胞株の内、KMS-11、OPM-2、RPMI8226 が CFZ

パルス投与による細胞死に対して抵抗性を示した。しかし、温熱療法はすべての MM 細胞株に細胞死を誘導し、CFZ と協動的に細胞死を誘導した。

- 2) 温熱療法後即時に MM 細胞の eIF2 α のリン酸化と puromycin の取り込みが抑制され、生存促進因子である PIM2 と NRF2 の蛋白量が減少した。しかし、正常末梢血単核細胞では温熱療法後も puromycin の取り込みは抑制されなかった。
- 3) CFZ パルス投与後 MM 細胞に PIM2 と NRF2 蛋白が蓄積したが、温熱療法の併用によりこれらの蛋白は減少した。
- 4) CFZ パルス投与直後は $\beta 5$ サブユニット活性が抑制されたが、CFZ 低感受性細胞株では 24 時間後 $\beta 5$ 活性が回復した。しかし、温熱療法の併用は $\beta 5$ 活性の回復を抑制した。
- 5) 温熱療法により MM 細胞の熱感知センサー transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の発現が増加したが、TRPV1 アンタゴニストの併用は温熱療法の抗腫瘍効果を増強した。

以上の結果より、非可逆的 PI である CFZ への MM 細胞の耐性の機序として、PI により分解を免れた MM 細胞生存因子 (PIM2、NRF2) の蓄積とともに、 $\beta 5$ サブユニットの合成亢進によるプロテアソーム阻害からの早期回復が示唆された。しかし、温熱療法は即時に MM 細胞特異的に翻訳を抑制し、PIM2 や NRF2 とともに $\beta 5$ サブユニットの合成を抑制し CFZ 耐性を解除させたことより、温熱療法は CFZ への耐性を克服する新たな治療手段になると考えられる。さらに、TRPV1 アンタゴニストの併用は温熱療法に伴う侵害性疼痛を緩和とともに、抗腫瘍活性を増強させる有用な治療になることも期待される。本研究は MM の CFZ 耐性を克服する新規治療法の創出に寄与するものであり、その意義は大きく学位授与に値すると判定した。