

論 文 内 容 要 旨

題目 Acute accumulation of PIM2 and NRF2 and recovery of $\beta 5$ subunit activity mitigate multiple myeloma cell susceptibility to proteasome inhibitors

(PIM2 と NRF2 の急速な蓄積と $\beta 5$ サブユニット活性の回復は多発性骨髄腫細胞のプロテアソーム阻害薬への感受性を減弱させる)

著者 Kimiko Sogabe, Shingen Nakamura, Yoshiki Higa, Hirokazu Miki, Asuka Oda, Tomoko Maruhashi, Ryohei Sumitani, Masahiro Oura, Mamiko Takahashi, Masafumi Nakamura, Yusaku Maeda, Tomoyo Hara, Hiroki Yamagami, Shiro Fujii, Kumiko Kagawa, Shuji Ozaki, Kiyoe Kurahashi, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Emiko Nakaue, Masahiro Hiasa, Jumpei Teramachi, Takeshi Harada, Masahiro Abe

2024年1月21日発行 International Journal of Hematology
に Online で先行発表済

DOI: 10.1007/s12185-023-03705-9.

内容要旨

多発性骨髄腫 (MM) は、人口の高齢化とともに急速な増加傾向にある難治造血器悪性腫瘍である。近年新規治療薬の導入により生命予後が改善されつつあるが、現在も尚治癒が望めず、治療抵抗性の克服ならびに新規機序による治療戦略の開発が必要とされている。ユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) は MM の重要な治療標的であり、プロテアソーム $\beta 5$ サブユニット活性を阻害するプロテアソームインヒビター (PI) が臨床で広く用いられている。しかしながら、MM 細胞の PI に対する耐性化が重大な臨床問題となっている。UPS は様々な蛋白を分解しており、その中には PIM2 のような MM 細胞の生存や増殖に寄与する蛋白も含まれていることを報告した (Fujii et al. Br J Haematol 2018)。また、がん細胞の抗がん剤への耐性化に関わる transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) もまた UPS で分解される。PI の患者薬物動態では投与後血中薬物濃度が短時間の高濃度の後急速に低下するが、これまでにこのような薬物動態を反映させた PI の治療効果の培養系での検討はほとんどない。そこで、本研究では患者薬物動態を模倣した PI の短時間高濃度パ

様式(8)

ルス処理が MM 細胞の生存やプロテアソーム $\beta 5$ サブユニット活性に及ぼす影響ならびに PI に対する薬剤耐性の機序の解明とその克服法について検討した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) PI パルス処理は PI の低濃度持続処理と同様に MM 細胞株に細胞障害を發揮したが、その感受性は細胞間で大きな違いがあった。
- 2) PI 耐性 MM 細胞株では $\beta 5$ サブユニット活性が高く、PI パルス処理後の $\beta 5$ サブユニット活性阻害が 24 時間後に減弱した。しかし、シクロヘキシミドの添加で新規蛋白合成を抑制すると PI パルス処理後の $\beta 5$ サブユニット活性阻害が持続した。
- 3) PI パルス処理後 MM 細胞に PIM2 とともに NRF2 蛋白が蓄積し、NRF2 の核移行とその標的遺伝子 *HMOX1* の発現誘導がみられた。
- 4) Akt 阻害薬 MK-2206 により CFZ パルス処理後の NRF2 蛋白の蓄積と *HMOX1* の発現誘導は抑制された。
- 5) NRF2 遺伝子 *NFE2L2* の発現抑制は MM 細胞に細胞死を誘導した。MK-2206 は PIM 阻害薬 SMI16a と協調的に作用し、MM 細胞の PI 感受性を回復させた。

以上の結果から、PI に耐性の MM 細胞ではプロテアソーム $\beta 5$ サブユニットの発現・合成がより亢進しており、このような MM 細胞ではプロテアソームによる蛋白分解が促進し小胞体ストレスが惹起されにくだけでなく、新規 $\beta 5$ サブユニットの産生亢進を介し、非可逆的 PI に対してもプロテアソーム阻害活性を減弱させること、そしてプロテアソーム阻害により分解を免れた PIM2、NRF2 などの MM 細胞生存促進因子が短時間のうちに多量に蓄積することにより PI への耐性が惹起されることが示唆された。さらに、PIM 阻害薬や Akt 阻害薬の併用は MM 細胞の PIM2、NRF2 蛋白の蓄積を抑制し、PI への感受性を回復に寄与する再発・難治性 MM の新たな治療戦略になると考えられる。