

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第	号	氏名	曾我部 公子
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 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

(主任教授 和泉 唯信)

要旨 多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、人口の高齢化とともに急速な増加傾向にある難治性造血器悪性腫瘍である。ユビキチン-プロテアソームシステム(ubiquitin-proteasome system: 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阻害薬(proteasome inhibitor: PI)が臨床で広く用いられているが、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する。MM 細

胞の生存・増殖促進因子や抗腫瘍薬への耐性化因子も UPS で分解されるが、その詳細な検討はない。PI の患者薬物動態では投与後血中薬物濃度は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培養系での PI の治療効果に関する検討もない。そこで、本研究では患者薬物動態を模倣した bortezomib と carfilzomib の 1 時間高濃度（パルス）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) Bortezomib と carfilzomib のパルス処理は MM 細胞株に細胞傷害を發揮したが、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  $\beta 5$  サブユニット活性が 24 時間後に回復した。しかし、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 PI パルス処理による MM 細胞の NRF2 蛋白の蓄積と *HMOX1* の発現誘導が抑制された。
- 5) MK-2206 は PIM 阻害薬 SMI-16a と協調的に作用し、MM 細胞に PI 感受性を回復させた。

以上の結果から、MM 細胞のプロテアソーム  $\beta 5$  サブユニットの発現・合成の亢進が PI への耐性を惹起し、非可逆的に  $\beta 5$  サブユニット活性を阻害する carfilzomib 処理後においても、 $\beta 5$  サブユニットの新規産生を介しプロテアソーム阻害活性を減弱させることが示された。また、PI 処理後 MM 細胞に 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しており、PI と PIM 阻害薬や Akt 阻害薬の併用は MM 細胞の PI への感受性を回復する再発・難治性 MM の新たな治療戦略になることが示唆された。本研究は MM の PI 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。