

論 文 内 容 要 旨

題目 Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity

(Pim 阻害活性を有するチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体のユニークな抗骨髄腫活性)

著者 Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Asuka Oda, Hirokazu Miki, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Ariunzaya Bat-Erdene, Yusaku Maeda, Masahiro Oura, Mamiko Takahashi, Masami Iwasa, Itsuro Endo, Sumiko Yoshida, Ken-ichi Aihara, Kiyoe Kurahashi, Takeshi Harada, Kumiko Kagawa, Michiyasu Nakao, Shigeki Sano and Masahiro Abe

平成 30 年 1 月発行 British Journal of Haematology 第 180 巻第 2 号 246 ページから 258 ページに発表済

内容要旨

多発性骨髄腫は、とりわけ骨に親和性を持ち、骨破壊病変を形成しつつ進展する難治造血器悪性腫瘍である。多発性骨髄腫は人口の高齢化とともに近年急速な増加傾向にあるが、現在においても依然治癒が望めないままであり、新規機序の治療薬の開発が求められている。Proviral Integrations of Moloney virus 2 (PIM2)は、骨病変内の骨髄腫細胞とともに骨髄間質細胞および破骨細胞のいずれにおいても大きく発現誘導される因子であるが、PIM2 を阻害すると骨髄微小環境が惹起する腫瘍進展が抑制されるとともに、骨破壊病変部に骨形成の回復をもたらすことより、PIM 阻害薬は多発性骨髄腫に対し多面的な治療効果を発揮し得る治療薬の候補と考えられた。そこで、PIM 阻害薬としてチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である SMI-16a と SMI-4a とともに構造の異なる CX-6258、PIM447、AZD1208 を用い、有用性の高い PIM 阻害薬の開発に向けた基礎検討を行なった。チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の SMI-16a と SMI-4a は、PIM2 活性の阻害作用だけでなく、検討した他の PIM 阻害薬とは異なり翻訳レベルで PIM2 の蛋白発現を抑制し、効率よく骨髄腫細胞に細胞死を誘導した。また、酸性環境下では CX-6258、PIM447 および AZD1208 の抗腫瘍活性はいずれも減弱したが、SMI-16a と SMI-4a の抗腫瘍活性は酸性環境で逆に増強した。骨髄腫腫瘍幹細胞を含む side population や薬剤抵抗性骨髄腫細胞には薬剤排出ポンプ breast cancer resistance protein (BCRP)が発現し薬剤耐性をもたらすが、

## 様式(8)

SMI-16a は BCRP 発現骨髄腫細胞株において BCRP の基質である mitoxantrone の細胞外への排出を抑制した。さらに、SMI-16a を 24 時間作用させると、骨髄腫細胞の side population が縮小し、コロニー形成能や SCID マウスでの腫瘍形成能が著明に抑制された。

PIM2 蛋白は合成後すぐにユビキチン化を受ないままでプロテアソームにより分解される。プロテアソーム阻害薬で骨髄腫細胞を処理すると骨髄腫細胞内に PIM2 蛋白が著明に蓄積されたが、SMI-16a や SMI-4a の存在下では、プロテアソーム阻害薬による骨髄腫細胞内の PIM2 蛋白の蓄積が抑制され、プロテアソーム阻害薬の抗骨髄腫活性が増強した。

チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の SMI-16a と SMI-4a は、他の PIM 阻害薬とは異なり、PIM2 活性の阻害に加え PIM2 の発現を抑制し強力な抗腫瘍活性を発揮すること、また骨髄腫骨病変部が形成する酸性環境内ではその抗腫瘍活性がより増強すること、さらに薬剤抵抗性分画や自己複製能を有する腫瘍幹細胞様細胞をも標的にし得るというユニークな治療薬としての作用を有することが明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1380</b> 号	氏 名	藤井 志朗
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 高山 哲治 副査 片桐 豊雅		

題目 Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity

(Pim阻害活性を有するチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体のユニークな抗骨髄腫活性)

著者 Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Asuka Oda, Hirokazu Miki, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Ariunzaya Bat-Erdene, Yusaku Maeda, Masahiro Oura, Mamiko Takahashi, Masami Iwasa, Itsuro Endo, Sumiko Yoshida, Ken-ichi Aihara, Kiyoe Kurahashi, Takeshi Harada, Kumiko Kagawa, Michiyasu Nakao, Shigeki Sano and Masahiro Abe

平成30年1月発行 British Journal of Haematology 第180巻第2号246ページから258ページに発表済  
(主任教授 安倍 正博)

要旨 多発性骨髄腫は骨破壊病変を形成しつつ骨髄内で進展する難治造血器悪性腫瘍である。Proviral integration of Moloney virus 2 (PIM2)は骨髄腫細胞に高発現しているが、PIM2を阻害すると腫瘍進展の抑制とともに骨形成の回復をもたらす。PIM阻害薬は新規抗骨髄腫治療薬の候補と考えられるため、チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるSMI-16aとSMI-4aとともに構造式の異なるPIM阻害薬(CX-6258、PIM447、AZD1208)を用い治療効果を比較検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体のSMI-16aとSMI-4aは、

CX-6258、PIM447 および AZD1208 とは異なり PIM2 の蛋白発現を抑制し、骨髄腫細胞に細胞死を誘導した。

2. SMI-16a と SMI-4a の抗腫瘍活性は酸性環境で増強したが、CX-6258、PIM447 および AZD1208 の抗腫瘍活性は酸性環境で減弱した。
3. SMI-16a は薬剤排出ポンプ breast cancer resistance protein (BCRP) の高発現骨髄腫細胞株において BCRP の基質である mitoxantrone の細胞外への排出を抑制した。SMI-16a は骨髄腫細胞の side population を縮小させ、コロニー形成能や SCID マウスでの腫瘍形成能を抑制した。
4. SMI-16a および SMI-4a は、プロテアソーム阻害薬による骨髄腫細胞内の PIM2 蛋白の蓄積を抑制し、プロテアソーム阻害薬と協調的な抗骨髄腫活性を発揮した。

以上の結果より、チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の SMI-16a と SMI-4a は、他の PIM 阻害薬とは異なり、PIM2 活性の阻害に加え PIM2 蛋白の発現を抑制し、また骨髄腫骨病変部が形成する酸性環境内でより強力な抗腫瘍活性を発揮すること、さらに BCRP を発現している薬剤抵抗性腫瘍分画や自己複製能を有する腫瘍前駆細胞をも標的にし得ることが示された。また、プロテアソーム阻害薬により PIM2 蛋白の分解が抑制されるが、SMI-16a と SMI-4a の併用はプロテアソーム阻害薬の抗腫瘍活性を増強させると考えられた。本研究は多発性骨髄腫に対する新規治療の開発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。