

総 説
-----

## 骨髓異形成症候群の治療 II

### —— 骨髓異形成症候群におけるビタミン K2 療法 ——

宮 澤 啓 介      大屋敷 一 馬

東京医科大学内科学第一講座

**【要旨】** ビタミン K2 (VK2) は白血病細胞のアポトーシスを効率良く、かつ、芽球に選択的に誘導する。また、アポトーシス耐性のクローンに対しては VK2 は G1arrest を介して分化誘導効果をも発現することが *in vitro* で示された。さらに、この分化誘導効果は VK2 とビタミン D3 との併用により相乗的に増強することも明らかとなった。VK2 は骨髓抑制も認めず副作用の少ない安全性の高い薬剤である。既に急性白血病や骨髓異形成症候群 (MDS) 症例での VK2 療法の有効例が報告されている。特に、MDS 症例では芽球の減少効果のみならず、不応性貧血 (RA) 症例においては血球減少の改善も観察されている。VK2 の白血病細胞に対するアポトーシス誘導と分化誘導効果の二面性は、VK2 療法のハイリスク MDS 症例における芽球の減少と RA 症例における血球減少改善効果を反映しているものと考えられる。現在、この治療効果をより客観的に評価することを目的として、大規模な prospective trial が国内で進行中である。

#### 1. はじめに

骨髓異形成症候群 (以下 MDS) は、造血幹細胞における後天的な遺伝子異常の蓄積により発症するクローナルな血液疾患で、無効造血による血球減少と各血球の形態異常を特徴とする。MDS は貧血が顕著なものから芽球の増生を伴い急性骨髄性白血病 (以下 AML) に近接したものまで、多様な病態を含む症候群である。

近年、本邦では骨粗鬆症の治療薬として普及している経口ビタミン K2 製剤 (商品名: グラケー®) が MDS に有効であるとする報告が続いている。グラケー® は重篤な副作用がなく、高齢者の長期間の服用に対する安全性も確立しており、MDS 治療で用いられてきた抗癌剤やサイトカイン、蛋白同化ステロイド、免疫抑制剤とは異なる範疇の薬剤と言えよう。本稿では、ビタミン K2 (以下 VK2) の *in vitro* における

生物活性を基に、多様な病態を含む MDS における VK2 療法の可能性について概説したい。

#### 2. ビタミン K2 の構造と生物活性

ビタミン K の同族体は、化学構造上の基本骨格に 2-メチル-1,4-ナフトキノン環 (2-methyl-1,4-naphthoquinone) を持ち、フィトナジオン (phytonadione: ビタミン K1) とメナキノン (menaquinone: ビタミン K2 群) に大別される (図 1)。メナキノン類は側鎖を構成するイソプレノイド (isoprenoid) 基の数 (n) により [MK-n] と命名され、天然には MK1~14 の 14 種類が存在する<sup>1)</sup>。フィトナジオンは高等植物に含まれており、メナキノン類は細菌により産生されるものが多い。納豆菌が産生するのは MK7 であり、現在 MDS の治療薬としても使用されているグラケー® は MK4 に相当する。また、合成ビタミン K であるメナジオン (menadione: ビタミン

2002 年 12 月 11 日受付、2003 年 1 月 8 日受理

キーワード: 骨髓異形成症候群、白血病、ビタミン K2、アポトーシス、分化

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第一講座 宮澤啓介)

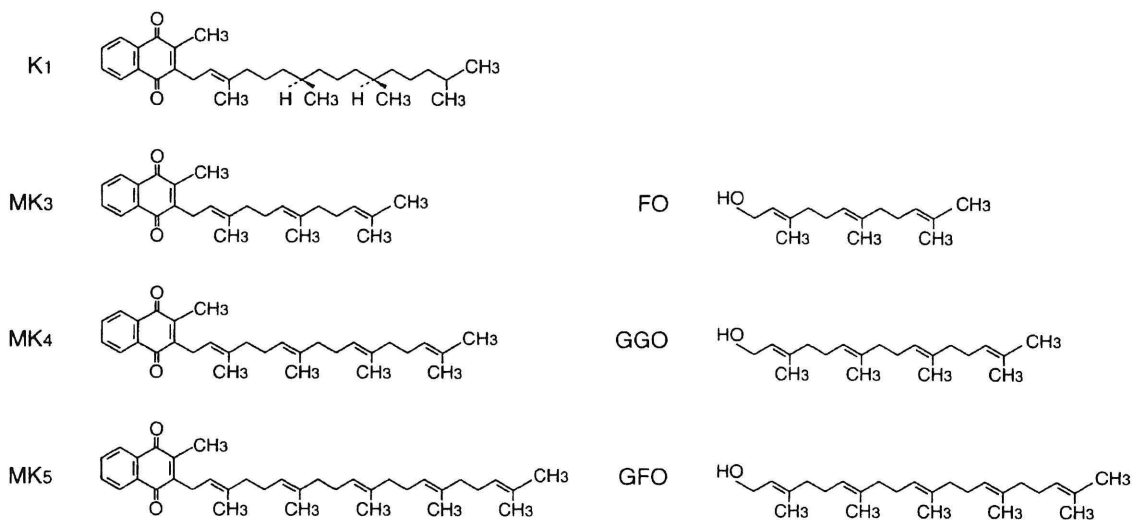


Fig. 1 ビタミン K およびポリプレニールアルコールの化学構造式  
 MK: menaquinone, FO: farnesol, GGO: geranylgeraniol, GFO: geranylfarnesol

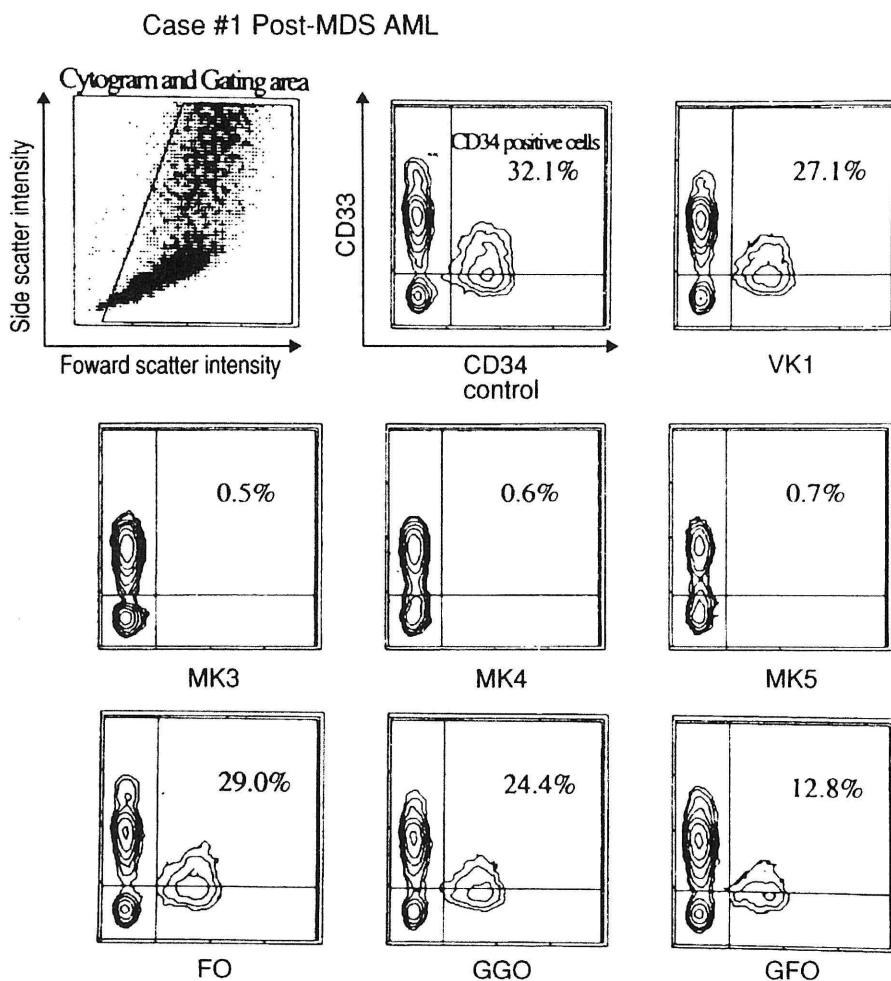


Fig. 2 VK2 の白血病細胞に対する選択的殺細胞効果 post-MDS AML の患者骨髄細胞より単核球を分離後、VK1, VK2 (MK3,4 および 5) とポリプレニールアルコール類 (FO, GGO, GFO) を  $10 \mu\text{M}$  の濃度で添加し、72 時間後にフローサイトメトリーを行った。本症例の芽球は  $\text{CD34}^+\text{CD33}^{\text{dim}}$  としてサイトグラム上分画される。% は上段左で設定されたゲート内の芽球比率を示す。(文献 4)

K3) は2-メチル-1,4-ナフトキノン環のみから構成され側鎖を持たない。

MK3, MK4 および MK5 の側鎖に相当するファルネソール (farnesol: FA), ゲラニルゲラニオール (geranylgeraniol: GGO), ゲラニルファルネソール (geranylarnesol: GFO) は、かねてより肝癌細胞株のアポトーシスを誘導することが知られている<sup>2)</sup>。

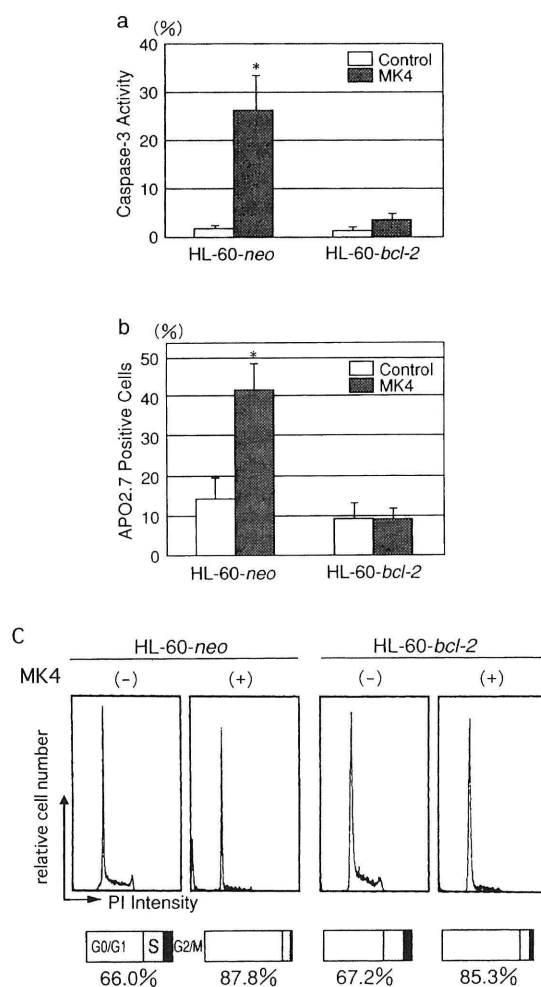
### 3. ビタミン K2 によるアポトーシス誘導と分化誘導効果

VK2 の白血病細胞に対する生物活性の最初の報告は Sakai らによるもので、U937, HL-60 および ML1 細胞株における VK2 (MK4) の分化誘導能が示された<sup>3)</sup>。一方、われわれのグループは AML 患者から単離した白血病細胞を用いた検討により、VK2 は白血病細胞のアポトーシスを強力に誘導することを明らかにした<sup>4)</sup>。このアポトーシス誘導は当初は急性前骨髄球性白血病細胞で特に顕著とされ、また、*all-trans* retinoic acid (ATRA) との併用によりこの効果は増強した。

Fig. 2 は MDS から AML に移行した (post-MDS AML) 患者骨髄由来の単核球を、VK1 と VK2 である MK3, MK4, MK5, および化学構造上それぞれの MK の側鎖を構成する FFO, GGA, GFO を 10  $\mu$ M 添加培養したものである。フローサイトグラム上 CD34<sup>+</sup> CD33<sup>dim</sup> の集団として分画される芽球が、MK3, 4, 5 の存在下で培養 72 時間後にはほぼ完全に消失している。この芽球の消失は同濃度の VK1 ではほとんど認められない。また、同濃度の FO, GGO, GFO よりも比活性が強い。これより白血病細胞に対する強力なアポトーシス誘導には側鎖を構成するポリプレニールアルコール群とナフトキノン環の両者が必要であると考えられる。ここで注目すべきは、VK2 添加により白血病細胞集団は消失する一方で、非芽球分画の細胞は比較的良く保存されている点である。これより VK2 の芽球に対する選択性が強く示唆される。また、この選択的作用については、芽球比率がより低い refractory anemia with excess of blasts (RAEB), RAEB in transformation (RAEB-T) の患者骨髄細胞を用いた検討でも確認されている<sup>5)</sup>。一方、VK2 は正常骨髄の芽球 (CD34 陽性細胞) に対してはほとんど抑制効果を示さず、BFU-E, CFU-GM, CFU-GEMM のコロニー形成に関しても非添加のコントロールと差を認めない (宮澤 私信)。さらに、骨粗鬆症の治療薬としての第一相試験においても健常人における骨髄抑制は認められ

なかった。この白血病および MDS 芽球に対する VK2 の選択性の機構は現時点では不明である。

MDS 患者より樹立された培養株 MDS-KZ を用いた Nishimaki らによる検討では、VK2 処理により BCL-2 発現の低下および BAX の発現増強を認め、かつ、ミトコンドリア膜電位の脱分極化と caspase-3 の活性化が誘導された。また、caspase inhibitor である ZVAD の添加により VK2 によるアポトーシス誘導は有意に抑制された<sup>6)</sup>。これより、ミトコンドリアが VK2 によるアポトーシス誘導の標的小器官の一つと考えられる。また、BCL-2 を遺伝子導入により強制過



**Fig. 3** BCL-2 過剰発現株 HL-60**bcl-2** における VK2 の効果  
遺伝子導入により BCL-2 タンパクを過剰発現させた HL-60**bcl-2** とそのコントロール細胞株 HL-60 *neo* を MK4 10  $\mu$ M の存在下で 72 時間培養した。  
A. caspase-3 酵素活性。(\*P<0.001 vs controls)  
B. APO2.7 モノクローナル抗体の陽性率: APO2.7 モノクローナル抗体はアポトーシスを起こしている細胞を特異的に認識する。(\*P<0.001 vs controls)  
C. 細胞周期解析: % は G0/G1 期の細胞比率。HL-60*neo* では大部分の細胞はアポトーシスにより死滅するが、僅かに残存している生細胞にゲートを設定して細胞周期解析を行っている。

**Table 1** VK2 による HL-60 *bcl-2* 細胞株の文化誘導

CD No.	MK 4 (%)	
	(-)	10 $\mu$ M
CD11b	77	78.5
CD13	86.5	84.5
CD14	47.6	80.9
CD15	40.3	84.1
CD16	4.6	18.6
CD33	99.6	99.2
CD34	2.2	1.3
HLA-DR	12.8	12.4

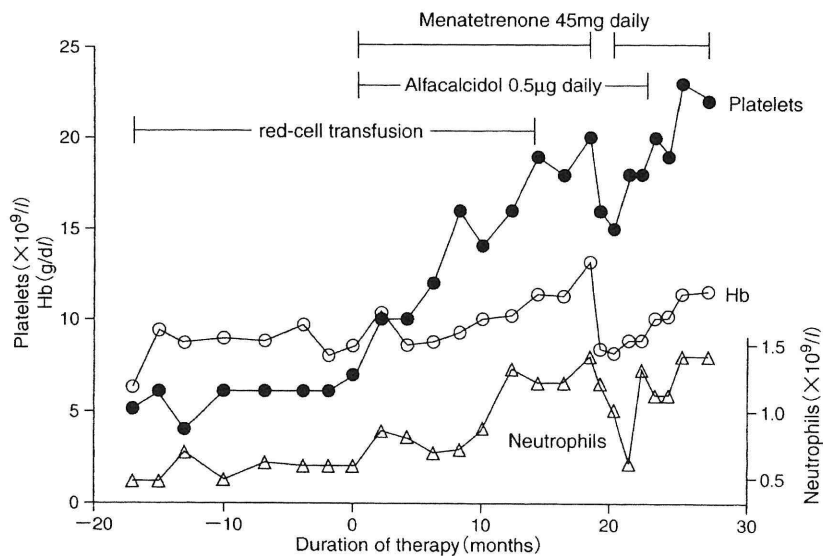
HL-60 *bcl-2* 細胞を MK4 10  $\mu$ M を添加し、72 時間培養後の細胞表面抗原解析をフローサイトメトリーにより解析した。% は各抗原の陽性率。下線部は、非添加のコントロールと比較して MK4 処理により有意な発現増強を示す。

剰発現させた細胞株 HL-60*bcl-2* では、ミトコンドリアの膜の安定化により VK2 によるアポトーシス誘導はほぼ完全に抑制される (図 3)。しかし、興味深いことに、VK2 はアポトーシスに耐性化した HL-60*bcl-2* においては cytostatic に作用し、細胞周期解析では G1 期への集簇が確認され、これと連動して単球系の分化抗原の増強が認められた<sup>7)</sup> (図 3、表 1)。ここで初めて、Sakai らにより当初報告された VK2 の分化誘導効果<sup>3)</sup> が再現されるに至った。すなわち、HL-60 を含む白血病細胞株は継代により BCL-2 の発現量のより高い subclone が徐々に優位になってくるのが分かっており、使用する細胞株の subclone によっては BCL-2 発現量が異なり、これにより分化とアポトーシスとい

う異なる生物活性として観察されたものと予想される。また、これより VK2 はアポトーシス耐性の白血病細胞に対しては、G1 arrest を介して分化誘導能を発現することが示唆された。しかし、この分化誘導活性は同じ脂溶性ビタミンである  $1\alpha,25$  (OH)<sub>2</sub> D3 と比較してはるかに弱く、VK2 ではアポトーシス誘導効果が優位と考える。

#### 4. MDS におけるビタミン K2 の有効例

白血病細胞に対する VK2 の *in vitro* の効果が発表され、また、VK2 製剤が骨粗鬆症の治療薬として既に普及していたことも相まって、治療不応性の白血病症例や MDS における VK2 の有効性を示す症例報告が各施設から報告されるようになった。Yaguchi M. らは、骨髓線維症を合併した RAEB-T (RAEB-II) 症例の患者末梢血由来の単核球を MK4 存在下で培養を行ったところ、芽球のアポトーシスが選択的に誘導されることを確認し、このデータを踏まえてグラケール<sup>®</sup> 90 mg/day の投与を患者に行った。投与開始後 6 週目には末梢血中の芽球比率は有意に低下し、成熟好中球の増加、貧血ならびに血小板減少の改善が観察された<sup>8)</sup>。また、時期を同じくして、Takami A. らは、refractory anemia (以下 RA) 症例における VK2 による血球減少効果を認めた 1 例を報告した (図 4)。D3 製剤のアルファロール<sup>®</sup> ( $1\alpha$  hydroxyvitamin D3) とグラケール<sup>®</sup> 投与後、血小板ならびに好中球の増加を認め、さらに貧血の改善に伴い輸血療法からの離脱が可能となった<sup>9)</sup>。VK2 中止後に血球減少が再燃し、再開



**Fig. 4** 不応性貧血 (RA) 症例における VK2 投与後の血球減少改善 RA 80 歳 女性、(menatretrenone=グラケール<sup>®</sup> (文献 9))

により回復、そして、VK2を継続したままD3を中止しても血球回復が維持されたことから、その効果はD3ではなくVK2投与に起因するものと結論している。

2000年、厚生労働省「特発性造血障害に関する研究」班(班長 小峰光博)は、研究班に所属する施設を対象に、各施設で行われたMDS、post-MDS AMLに対するVK2投与のパイロットテストの治療成績に関するアンケート調査を実施した<sup>10)</sup>。その結果、RAEB-Tの72.7% (8/11)、post-MDS AMLの50% (6/12)の症例で芽球の減少効果あるいは増殖抑制効果が報告された。また、RA症例では20% (3/15)に血球減少に対する改善効果が認められた。これよりVK2の有効性は、白血化した芽球に対する減少効果が主たるものと考えられた。しかし、この後方視的調査結果では、MDS全体を対象とした簡便なアンケート調査であったために、統一した判断基準に基づいたものではなく、併用薬の影響も否定できなかった。また、治療不応性のpost-MDS AML症例でVK2投与により芽球が減少していく症例が多数報告されたものの、その効果は他の抗癌剤と比較して緩徐であることから、ハイリスクMDS治療におけるVK2療法の位置付けは、他剤との組み合わせの問題も含め、未だ確立していない。

一方、RA症例におけるVK2の治療成績の報告はその後も続き、安部らは23例のMDSにVK2 45 mg/dayを投与し、RA13例では46.2% (6/13、内good response 3, partial response 3)に貧血の改善効果を<sup>11)</sup>、また、塚本らはMDS 20例中4例のRAにおいて3例

(75%)に血球減少の改善がみられたことを報告した<sup>12)</sup>。さらに、Takamiらは、新たに診断された18症例のRAに対して単一施設内でのrandomized trialを行い、グラケール® 45 mg/day投与群では56% (5/9)の症例で血球増加を認めたのに対して、非投与群の血球回復は11% (1/9)に留まった<sup>13)</sup>(表2)。しかし、これらの報告におけるVK2の効果は、貧血の改善を主とする症例や血小板、好中球の回復が著しい症例まで多様な反応性を示した。一方、共通点としては、グラケール®投与による副作用は全例にみられず、かつ、投与開始後平均2~3ヶ月以内にその有効性が認められたことである。

### 5. ビタミンK2とD3製剤併用療法の可能性——VK2とD3併用による分化誘導増強とアポトーシスの回避——

RAに対するビタミンD3の有効性も以前より報告されており、その作用機序はD3の分化誘導効果によると考えられている<sup>14-17)</sup>。しかし、1993年、吉田らにより厚生省「特発性造血障害に関する研究」班を中心に行われた、アルファロール® (1~6 µg/day)投与群と支持療法群とのrandomized trialによれば、ごく一部の症例においてD3の有効性が示されたものの両群間で有意差を認めず、D3製剤の本邦における有効性が立証されなかった<sup>18)</sup>。また、RAにおけるD3の有効性を発現させるには、高Ca血症を伴う程の大量のD3製剤の投与を必要とする場合が多い<sup>16-19)</sup>。

最近、VK2無効のRA症例にD3を追加投与した場合に血球減少の改善を認めた症例が散見されるよ

Table 2 MDS RA症例におけるVK2の有効性に関する報告

報告者 文献)	症例数	投与量 (/day)	有効率	効果発現までの期間	備考
*Miyazawaら7)	15	45 mg	20% (3/15)	4~12 W 以内	Retrospective study HI-E major 2, HI-N major 1
*塚本ら12)	4	45 mg	75% (3/4)	8 W 以内	Prospective study
*安倍ら11)	13	45 mg	46% (6/13)	平均 12 W	Prospective study HI-E major 3, minor 3
Takamiら13)	9	45 mg	56% (5/9)	8 W 以内	Randomized sutudy : VK2 vs. supportive HI-E major 2, minor 1 HI-N major 3 HI-P major 2
Total	41		41.5% (17/41)		

\*MDSの各種病型よりRA症例の成績のみを抜粋した。

うになり、また同様に D3 無効例に VK2 を併用することによって有効性が示された症例も認められるようになった<sup>20)</sup>。Funato らは HL-60 細胞の培養系に D3 の誘導体であるオキサロール (oxacalcidol; 22-oxa-1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3) と VK2 とを同時に添加することで、HL-60 の単球系への分化が相乗的に極めて強力に誘導され、かつ、分化に伴い VK2 により誘導されていたアポトーシスが抑制されることを報告した<sup>21)</sup> (図 5)。また、VK2 と D3 とを同時に添加することで、分化誘導作用における oxacalcidol の至適濃度を 1/10 以下に下げることが可能となった<sup>21)</sup>。この報告は、白血病細胞の分化とアポトーシスにおける VK2 と D3 との相互作用を示した最初のエビデンスとして注目に

値する。同様な相互作用が *in vivo* においても再現されると仮定すると、VK2 と D3 とを同時に投与することによる MDS クローンの分化誘導増強ならびに分化に伴う無効造血 (アポトーシス) の回避が、RA の血球減少改善の機序の一つとして想定される。また、VK2 との併用により、より低濃度の D3 で同等以上の薬理効果が得られることが予想され、D3 投与時の dose-limiting factor の一つである高 Ca 血症の克服にもつながると考える。これより、VK2 と D3 併用療法による血球減少に対する効果の増強が予想される。

### 6. MDS における VK2 療法の今後の展望

高齢の MDS 患者にとっては、VK2 は極めて安全性が高く長期的な連用が可能な薬剤である。また、VK2 の芽球のアポトーシス誘導と分化誘導効果という二面性も、MDS の病態にフィットした薬剤である印象を筆者らは持っている。もちろん、MDS の病態を stem cell disorders として捉えれば、造血幹細胞移植が唯一の根治療法と考えるが、患者の発症年齢を考慮すると、移植適例は自ずと限定されてくる。また、高齢者に従来強力な化学療法を行うことも、患者の QOL にどれ程貢献しているか疑問である。VK2 療法の MDS における有用性は全てが明確に検証されている訳ではないが、MDS の治療上で筆者らは表 3 のように位置付けている。今後の臨床研究によりこれら一つ一つの効果を確実なエビデンスとして立証していかなければならない。また、芽球への選択性の問題、D3 との併用による分化誘導における相乗効果の機序、VK2 の核内受容体の同定、造血微小環境への作用など、明らかにしなければならない基礎的研究テーマも山積している。

現在、厚生労働省の「骨髄異形成症候群に対する新規治療法の開発に関する研究」班 (班長 平井久丸) と「特発性造血障害に関する調査研究」班 (班長 小峰光博) の 2 班合同で、RA を対象に VK2 単独療法および VK2 と D3 併用療法による血球減少改善効果を検証する大規模な臨床研究が行われようとしている。

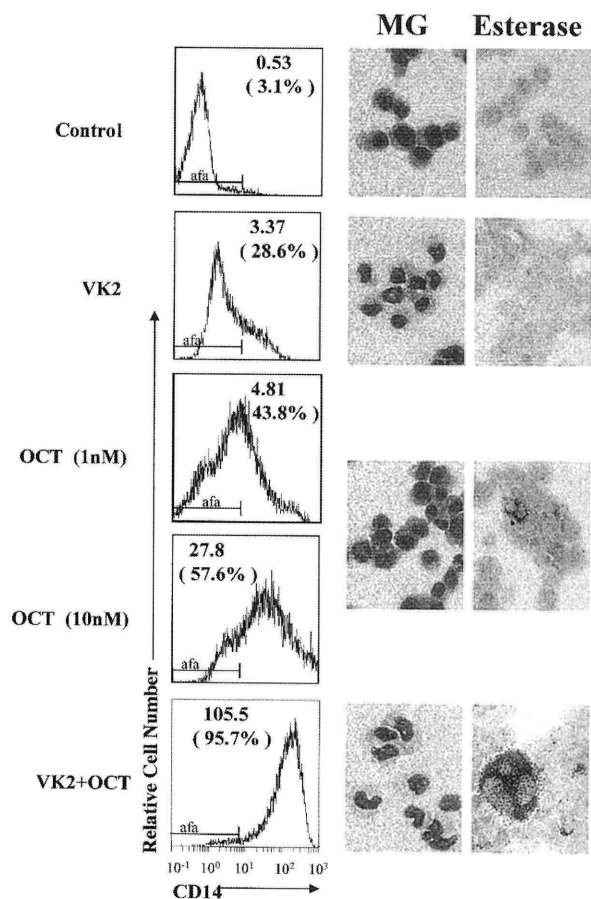


Fig. 5 HL-60 細胞における VK2 と D3 誘導体との併用による分化誘導増強効果

HL-60 細胞を VK2 (MK4: 10  $\mu$ M) と 22-oxa-1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D3 (OCT: 1~10  $\mu$ M) を添加し、96 時間後のフローサイトメトリーによる CD14 の発現量および細胞形態を示す。OCT 10  $\mu$ M は分化誘導における至適濃度で、これ以上の濃度でも CD14 の発現増強は単独では誘導されない。VK2 と subpotimal-dose である OCT 1nM との併用により、CD14 の発現が相乗的に増強する。各段の数値は CD14 の平均蛍光強度ならびに CD14 陽性細胞比率を示す。

MG: May-Giemza 染色 (文献 21)

Table 3 MDS 治療における VK2 療法の可能性

- RA における血球減少の改善: VK2 単剤または VK2+D3 併用療養
- 化学療法による寛解導入後の維持療法
- 白血病化の予防目的—chemoprevention—
- 化学療法不応性の post-MDS AML に対する QoL の改善

これにより、その有効性に関するより客観的評価に近い将来明らかになると思われる。これらは本邦が世界に発信する貴重な臨床研究成果となることを期待する。さらに、DNA microarrayによる造血幹細胞の遺伝子発現 profiling 解析により、MDSの病型分類が再編成されるとともに、VK2療法の対象群ならびに治療選択基準もより明確になっていくものと思われる。

## 文 献

- 1) 島田勝年。ビタミンKの構造・分布・代謝。In: 岩永貞明、斉藤英彦、松田道生・編。ビタミンK—医学・生物学領域における新展開—。東京：メディカル・ジャーナル社；p.9-13, 1994
- 2) Nishikawa Y, Carr BI, Wang M, et al. Growth inhibition of hepatoma cells induced by vitamin K and its analogs. *J Biol Chem* **270**: 28304-28310, 1995
- 3) Sakai I, Hashimoto S, Yoda M, et al. Novel role of vitamin K2: A potent inducer of differentiation of various myeloid leukemia cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* **205**: 1305-1310, 1994
- 4) Yaguchi M, Miyazawa K, Katagiri T, et al. Vitamin K2 and its derivatives induce apoptosis in leukemia cells and enhance the effect of all-trans retinoic acid. *Leukemia* **11**: 779-787, 1997
- 5) Yaguchi M, Miyazawa K, Otawa M, et al. Vitamin K2 selectively induces apoptosis of blastic cells in myelodysplastic syndrome: flow cytometric detection of apoptotic cells using APO2.7 monoclonal antibody. *Leukemia* **12**: 1392-1397, 1998
- 6) Nishimaki J, Miyazawa K, Yaguchi M, et al. Vitamin K2 induces apoptosis of a novel cell line established from a patient with myelodysplastic syndrome in blastic transformation. *Leukemia* **13**: 1399-1405, 1999
- 7) Miyazawa K, Yaguchi M, Funato K, et al. Apoptosis/differentiation-inducing effects of vitamin K2 on HL-60 cells: dichotomous nature of vitamin K2 in leukemia cells. *Leukemia* **15**: 1111-1117, 2001
- 8) Yaguchi M, Miyazawa K, Otawa M, et al. Vitamin K2 therapy for a patient with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* **13**: 144-145, 1999
- 9) Takami A, Nakao S, Ontachi Y, et al. Successful therapy of myelodysplastic syndrome with menatetrenone, a vitamin K2 analog. *Int J Hematol* **69**: 24-26, 1999
- 10) Miyazawa K, Nishimaki J, Ohyashiki K, et al. Vitamin K2 therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) and post-MDS acute myeloid leukemia: information through a questionnaire survey of multi-center pilot studies in Japan. *Leukemia* **14**: 1156-1157, 2000
- 11) 安部康信、崔 日承、松島孝充、ほか。骨髄異形成症候群におけるビタミンK2の使用経験。臨床血液 **43**: 117-121, 2002
- 12) 塚本憲史、松島隆文、野島美久、ほか。Vitamin K2での骨髄異形成症候群の治療成績[会] 日内会誌 **90**: 280, 2001
- 13) Takami A, Asakura H, Nakao S. Menatetrenone, a vitamin K2 analog, ameliorates cytopenia in patients with refractory anemia of myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* **81**: 16-19, 2002
- 14) Koefler HP, Hirji K, Itru L. 1,25-dihydroxyvitamin D3, in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treat Rep* **69**: 1389-1407, 1985
- 15) Mehta AB, Kumaran TO, Marsh GW. Treatment of advanced myelodysplastic syndrome with alfacalcidol. *Lancet* **ii**: 761-762, 1954
- 16) Richard C, Mazo E, Cuadrado MA, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Am J Hematol* **23**: 175-178, 1986
- 17) 高橋隆幸、市場茂樹、奥野芳章、他。MDS、白血病および骨髄増殖性疾患に対する活性型ビタミンD3の治療効果。臨床血液 **30**: 1-10, 1989
- 18) Yoshida Y, Oguma S, Uchino H, et al. A randomized study of alfacalcidol in refractory myelodysplastic anaemias. A Japanese cooperative study. *Int J Clin Pharm Res* **13**: 21-27, 1993
- 19) Santini V, Ferrini PR. Differentiation therapy of myelodysplastic syndromes: fact or fiction? *Br J Haematol* **102**: 1124-1138, 1998
- 20) 後藤明彦、宮澤啓介、木村之彦、大屋敷一馬。ビタミンK2とD3併用により血球減少の改善を認めたMDS RA症例。第44回臨床血液学会総会臨床血液 **43**: 775, 2002
- 21) Funato K, Miyazawa K, Yaguchi M, et al. Combination of 22-oxa-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3, a vitamin D3 derivative, with vitamin K2 (VK2) synergistically enhances cell differentiation but suppresses VK2-inducing apoptosis in HL-60 cells. *Leukemia* **16**: 1519-1527, 2002

## Therapies for Myelodysplastic Syndromes (II)

### — Vitamin K2 Therapy for Myelodysplastic Syndromes —

Keisuke MIYAZAWA, Kazuma OHYASHIKI

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

#### Abstract

Vitamin K2 (VK2) potently and selectively induces apoptosis of leukemia cells *in vitro*. Furthermore, VK2 shows the differentiation-inducing effect of leukemia cells along with G1 arrest, when the leukemic clone is resistant against apoptosis induction in response to VK2. This differentiation induction is further synergistically enhanced by combined treatment with VK2 plus vitamin D3. VK2 is a very safe medicine without prominent adverse effects including bone marrow suppression. A series of previous case reports demonstrate the clinical benefits of using VK2 for treating patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes (MDS). The effects of VK2 reported are not only for reducing blast cell number in patients with high risk MDS, but also improving the cytopenia of the patients having refractory anemia. Dichotomous nature of VK2 such as apoptosis- and differentiation-inducing effects appears to explain the diverse effects of VK2 in MDS. For more objective evaluation of VK2 therapy for MDS, a large-scale prospective clinical trial is now in progress in Japan.

---

〈Key words〉 myelodysplastic syndromes, leukemia, vitamin K2, apoptosis, differentiation

---