

## 30M-am02

フィブロネクチン由来反接着性ペプチドFNIII14と抗がん剤を併用した急性骨髄性白血病の根治治療法の用法

○中根 由富<sup>1</sup>, 大脇 敏之<sup>1</sup>, 深井 文雄<sup>1</sup>, 松永 卓也<sup>2</sup>, 新津 洋司郎<sup>2</sup> (<sup>1</sup>東京理大院薬, <sup>2</sup>札幌医大医)

抗がん剤や支持療法の進歩により急性骨髄性白血病の完全寛解率は約 80%まで向上したが、再発が多く長期生存率は 30-40%程度であり十分ではない。AML の治療においては、その再発防止が臨床上最も重要な課題の一つである。AML の再発は完全寛解期の骨髄に微少に残存する AML 細胞(微少残存白血病(MRD))が原因である。これまで我々は骨髄間質細胞と AML 細胞との接着が抗がん剤耐性をもたらすとの仮説を立て検討し、(1)AML 細胞は VLA4 分子を介してフィブロネクチン(FN)に接着すると、細胞内の PI3K/AKT/Bcl-2 シグナル伝達経路の活性化を介して抗がん剤によるアポトーシスから回避する事、及び(2)化学療法後の VLA4 強発現症例群の長期生存率が VLA4 低発現症例群のそれに比べて不良である事を明らかにした(Nature Med 2003, 9)。これらの結果は、VLA4 と FN の相互作用を阻害する因子の存在下に抗がん剤治療を行うことにより AML 細胞の骨髄微少残存を根絶できる可能性を示唆している。一方、我々は FN 由来の反接着性ペプチド FNIII14 はβ1インテグリンを不活性化することにより VLA4 を介して細胞接着を阻害することを明らかにしている。本研究では、AML 細胞を SCID マウスに移植して作製したヒト AML モデルに対して抗がん剤/FNIII14 併用療法を施行したところ、抗がん剤単独では得られない骨髄 MRD の根絶が達成された。以上、MRD を有する AML 症例には FNIII14 を用いた分子標的療法が有用な可能性が示唆された。