

29Y-am03

新規フタルイミド誘導体の抗骨髄腫作用の検討

○寺田 路子¹, 尾崎 由枝¹, 鈴木 裕也¹, 柳川 弘志², 始平堂 弘和²,
田原 佳代子¹, 山田 健人³, 杜 ぶん林³, 飯島 史朗¹, 松下 麻衣子¹,
服部 豊¹(¹慶應大薬,²慶應大理工,³慶應大医)

【目的】多発性骨髄腫は、形質細胞に生じた造血器腫瘍で、サリドマイド誘導体やプロテアソーム阻害剤の開発により予後は改善しつつあるが、いまだに染色体異常を有するハイリスク症例の予後は極めて悪い。そこで、ハイリスク症例にも有効な薬剤として見出された新規フタルイミド誘導体 TC11 について *in vitro* 及び *in vivo* での抗腫瘍効果の検討を行った。

【実験】ヒト多発性骨髄腫細胞株を用い、FACS により TC11 のアポトーシス誘導を検討した。*in vivo* では KMS34 坦癌マウスを作製し、TC11 腹腔内注射による増殖抑制効果及び腫瘍の病理学的検討を行った。HPLC を用いて TC11(20 µg/g)単回投与時の薬物動態を検討した。また、マウス骨髄細胞を TC11 存在下で培養してコロニー形成アッセイを行い、その血液学的毒性を評価した。さらに、骨髄腫に特徴的な骨病変に対する治療効果を破骨細胞 TRAP 染色により検討した。

【結果】FACS 解析では、TC11 処理群は全て control 群に比し Annexin V 陽性細胞比率が増加した。また、*in vivo* では、TC11 処理群で有意に腫瘍成長遅延作用が確認され、病理検査でもアポトーシス誘導が確認された。TC11(20 µg/g)単回投与時の薬物動態は、 $C_{max}=2.1 \mu\text{M}$ 、 $t_{1/2}=2.8 \text{ hr}$ であった。コロニーアッセイでは、治療域の TC11 は造血細胞コロニーの形成を抑制しなかった。また、TC11 は濃度依存的に破骨細胞の分化を抑制した。

【考察】TC11 は骨髄腫細胞の増殖抑制・アポトーシス誘導及び破骨細胞の分化抑制を示したが、造血障害や全身毒性は示さなかった。今回用いた KMS34 はハイリスク患者に由来する細胞株であり、TC11 は骨病変を有するハイリスク骨髄腫患者に対する安全性の高い克服薬として期待される。