

論 文 内 容 要 旨

題目 Acute suppression of translation by hyperthermia enhances anti-myeloma activity of carfilzomib

(温熱療法による急速な翻訳抑制はカルフィルゾミブの抗骨髄腫活性を増強する)

著者 Tomoko Maruhashi, Hirokazu Miki, Kimiko Sogabe,  
Asuka Oda, Ryohei Sumitani, Masahiro Oura,  
Mamiko Takahashi, Takeshi Harada, Shiro Fujii,  
Shingen Nakamura, Kiyoe Kurahashi, Itsuro Endo, Masahiro Abe

2024年1月22日発行

International Journal of Hematology に Online で先行発表済

DOI:10.1007/s12185-023-03706-8

内容要旨

多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) は、近年新規治療薬の導入により生命予後が改善されつつあるが、現在も治癒が望めず、治療抵抗性の克服ならびに新規機序による治療戦略の開発が必要とされている。温熱療法は、固形がんに対して局所抗がん補助療法として承認されているが、造血器腫瘍に対する治療効果は十分に検討されていない。我々は、形質細胞腫動物モデルを用い、交流磁場と酸化鉄ナノ粒子を組み合わせた腫瘍選択的温熱療法の有用性、さらに温熱療法が薬剤への耐性細胞分画や腫瘍幹細胞にも殺細胞効果を発揮することを見出した。第二世代プロテアソーム阻害薬 (proteasome inhibitor: PI) のカルフィルゾミブ (Carfilzomib: CFZ) は非可逆的 PI であり、第一世代のボルテゾミブの臨床効果を凌駕する、再発/難治 MM の中心的治療薬である。本研究では、CFZ に対する MM 細胞の耐性機序と、その耐性を克服するための温熱療法の併用効果について検討した。CFZ は実際の患者 PK/PD を模倣し高濃度 1 時間でパルス投与し、また温熱療法として細胞を 43°C で 20 分処理した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) MM 細胞株の内、KMS-11、OPM-2、RPMI8226 が CFZ パルス投与による細胞死に対して低感受性であった。
- 2) 温熱療法はすべての MM 細胞株に細胞死を誘導し、CFZ と協調的に抗 MM 活

性を発揮した。

- 3) 温熱療法後即時に MM 細胞の eIF2 $\alpha$  のリン酸化と翻訳活性の指標としての puromycin の取り込みの抑制が惹起され、生存促進因子である Proviral Integrations of Moloney virus 2(PIM2)と Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)の蛋白量が減少したが、正常末梢血単核細胞では puromycin の取り込みは抑制されなかった。
- 4) CFZ パルス投与後 MM 細胞に PIM2 と NRF2 蛋白が蓄積したが、温熱療法の併用によりこれらの蛋白量は減少した。
- 5) CFZ パルス投与直後はプロテアソーム  $\beta 5$  サブユニット活性が抑制されていたが、CFZ 低感受性細胞株 (KMS-11、OPM-2、RPMI8226) では 24 時間後に  $\beta 5$  活性が回復していた。しかし、温熱療法の併用は  $\beta 5$  サブユニット活性の回復を抑制した。
- 6) 温熱療法により MM 細胞の熱感知センサー-Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1(TRPV1)の発現が増加したが、TRPV1 アンタゴニストの併用は温熱療法の抗腫瘍効果を増強した。

以上の結果より、MM 細胞の非可逆的 PI である CFZ への耐性の機序として、プロテアソーム  $\beta 5$  サブユニット阻害により分解を免れた PIM2、NRF2 などの MM 細胞生存因子の蓄積とともに、 $\beta 5$  サブユニットの合成亢進によるプロテアソーム阻害からの早期回復が示唆された。しかし、温熱療法の併用は、即時に腫瘍細胞特異的に翻訳抑制を惹起し、PIM2 および NRF2 とともに  $\beta 5$  サブユニットの合成を抑制し CFZ 耐性を解除させたことより、温熱療法は CFZ への耐性を克服する再発・難治性 MM の新たな治療手段になる可能性が考えられる。さらに、TRPV1 アンタゴニストは温熱療法の抗腫瘍活性を増強させたが、TRPV1 は熱感知とともに疼痛感知のセンサーでもあるため、TRPV1 アンタゴニストの併用は抗腫瘍活性の増強とともに温熱療法に伴う侵害性疼痛を緩和する有用な治療になることも期待される。