

「多発性骨髄腫の分子標的：プロテアソーム&アグリソーム」

プロテアソームを標的とするがん分子標的薬剤ボルテゾミブ(PS-341, Velcade)は、2003年に再発性・難治性骨髄腫を対象にFDAより認可された。臨床第II相試験では、ボルテゾミブ単剤での奏効率は約35%程度であり(n=202)、奏効率の向上、ボルテゾミブ耐性克服などが課題となっている。

ところで、アグリソームは、unfolding/misfoldingされたタンパク質の凝集体で、微小管の輸送機構に依存して形成される。アグリソーム経路は、ユビキチン化されたタンパク質の分解経路として、プロテアソーム経路と並んで重要な経路と認識されている。アグリソーム経路においては、ユビキチン化タンパク質がヒストン脱アセチル化酵素(HDAC6)に結合後、dynein モーターを介してアグリソームに集積し、最終的にライソソームで分解される。これまでの研究で、両者の経路は、相補的に働くと考えられている。

上記背景のもと、この度、多発性骨髄腫(MM; multiple myeloma)において、プロテアソーム阻害剤とアグリソーム阻害剤との併用療法の有望性が示されたので紹介する。

紹介文献

○T. Hideshima et al. Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102, 8567-8572 (2005). [Harvard Medical School, Broad Institute, Harvard University.]

要旨：HDAC6 阻害剤 tubacin は、多発性骨髄腫細胞において、カスパーゼ依存的な細胞死を誘導したが、健常人末梢単核球に対しては細胞障害性を示さなかった。Tubacin は、HDAC6 と dynein との相互作用を抑制し、ユビキチン化タンパク質の蓄積を誘導した。Tubacin は、ボルテゾミブの細胞障害性を JNK/カスパーゼの活性化依存的に相乗的に増強した。さらに、この相乗作用は、多発性骨髄腫患者由来 CD138 陽性骨髄細胞においても認められた。骨髄環境における多発性骨髄腫細胞の骨髄ストローマ細胞への接着は、化学療法への抵抗性の一因であるが、tubacin とボルテゾミブの併用は、骨髄ストローマ細胞の共存下でも認められた。以上のことから、多発性骨髄腫の化学療法として、プロテアソームとアグリソームとの両経路を標的とする併用療法が有望であることが示唆された。

参考文献

1. Kawaguchi, Y. et al. The deacetylase HDAC6 regulates aggresome formation and cell viability in response to misfolded protein stress. Cell, 115, 727-738 (2003).
2. Richardson, P. G. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N. Eng. J. Med. 348, 2609-2617 (2003).
3. Haggarty, S. J. et al. Domai-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 4389-4394 (2003).