

# 多発性骨髄腫に抗腫瘍効果をもつ生薬由来成分の探索およびその作用機序の解析

申請代表者 畑 裕之 熊本大学医学部附属病院血液内科 講師

## ■背景・目的

多発性骨髄腫は、形質細胞の腫瘍であるが、70歳をピークとして発症し、近年、多くの抗腫瘍薬が開発されているが、治癒のない疾患である。平均余命は3-5年であり、高齢者の増加とともに患者数は増加しており、推定で4千名程度の患者が存在する。

骨髄腫のなかでも、高LDH血症をきたす症例は特に予後不良であるが、その機序は不明であった。我々は、高LDH血症の原因が、骨髄腫細胞の解糖系亢進によること、解糖系酵素でもあるLDHを阻害することで抗腫瘍効果が得られることを見出した。すなわち、骨髄腫細胞株上清には乳酸が産生されること(図1)、乳酸産生を阻害するoxamateは骨髄腫細胞株にアポトーシスを誘導すること(図2)を見出した。

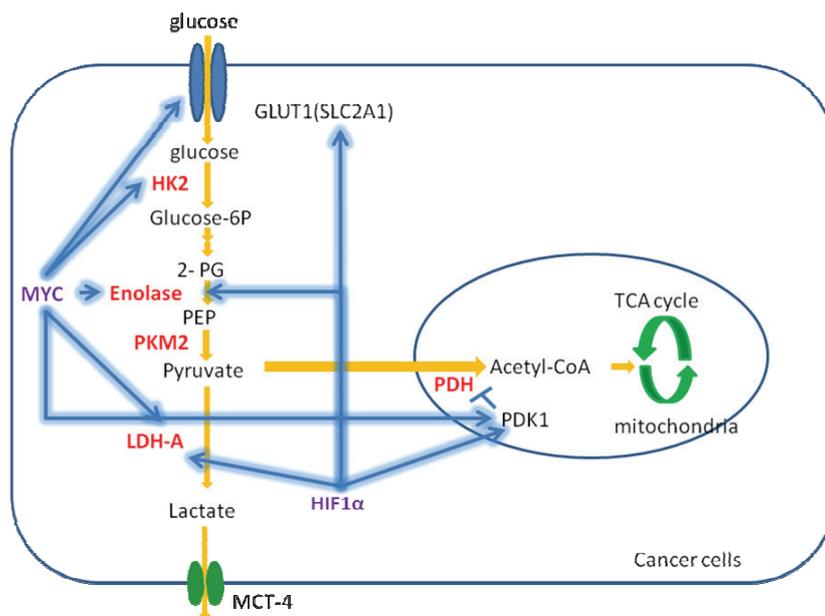


図1 Glucose から lactate への経路と LDHA。癌細胞は、ミトコンドリアでの TCA サイクル以外にも解糖系を動かし乳酸をエネルギー源として利用する。

LDH はピルビン酸を乳酸に変換するが、解糖系における重要な酵素である(図3)。漢方薬である半枝蓮は、解糖系を阻害することが知られており、乳がんでは米国で臨床試験が進行中である。また dichloroacetate (DCA) は pyruvate dehydrogenase kinase を阻害することで、解糖系を阻害し、抗腫瘍効果を占めることが報告されている(Cancer Cell 11, 37-51, January 2007)。

以上の知見より、骨髄腫細胞の解糖系を阻害する薬剤を得ることを目的に、漢方薬エキスをスクリーニングを行った。

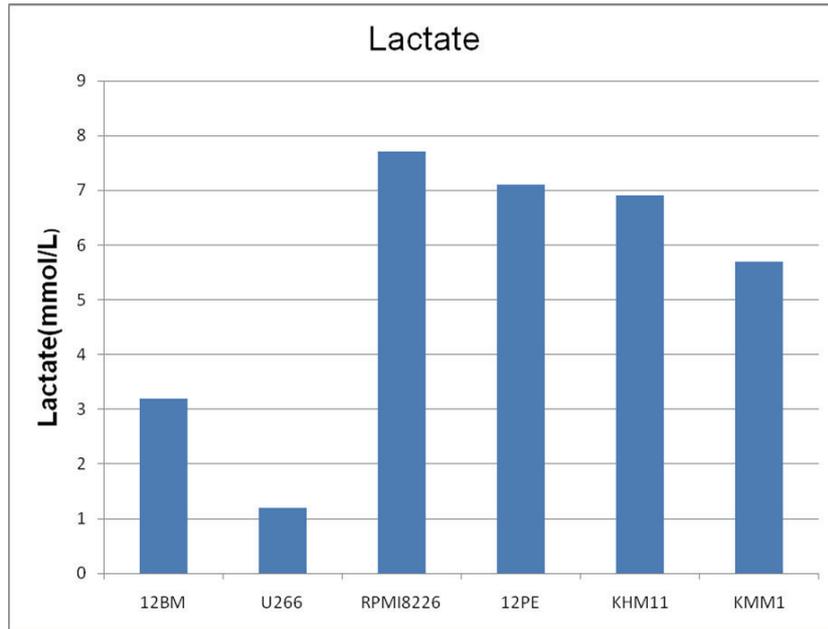


図2 骨髄腫細胞株の乳酸産生量。今回のスクリーニングには 12PE 細胞を用いた。

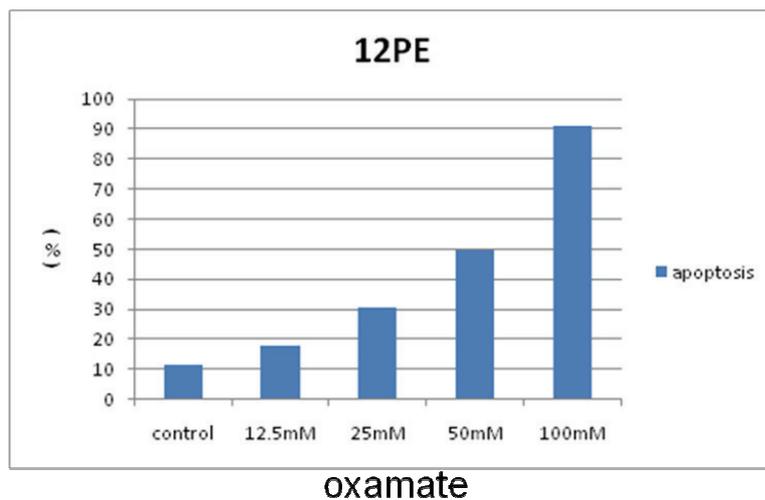


図3 LDH活性を競合阻害する oxamate による骨髄腫細胞 12PE へのアポトーシス誘導効果。

## ■結果・考察

骨髄腫細胞株を用いて、乳酸の産生を検討した。乳酸の測定は、Arkray 社 (Kyoto, Japan) の Lactate Pro® を用いた。細胞株 KMS12PE は  $1 \times 10^5$ /well の条件で一晩培養することで、上清中に 8-9mmol/L の乳酸を産生することが確認された。

そこで、漢方薬エキスを 10 倍と 100 倍の濃度になるように添加し、一晩培養後の乳酸濃度を測定した。

その結果、preliminary ではあるが、これまで検討した 81 種のうち約 17 種において 10 倍希釈にて Lactate の産生低下作用が認められた (図 4)。これらのうち、100 倍希釈でも乳酸産生阻害を示

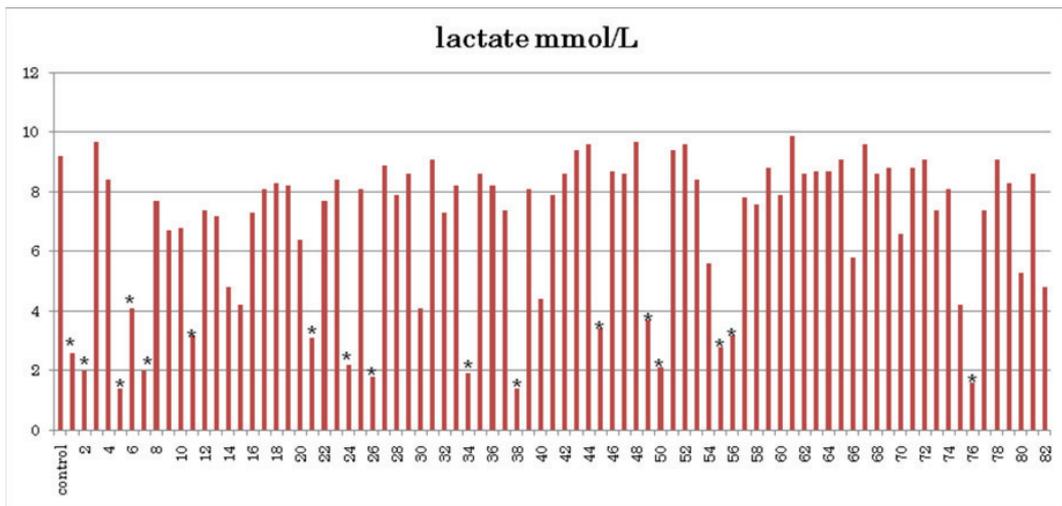


図4 生薬エキスによる乳酸産生抑制効果。乳酸産生が50%以下になるサンプルを\*で示す。これまでのところ、もっとも強い活性をもつものはオウゴン (# 5)、丁子 (# 55)、麻黄 (# 76) である。

したのは、オウゴン、地骨皮、大黄、丁子、麻黄などであり、すでに抗腫瘍効果が知られているものが多かった。

しかしながら、今回の結果は生薬エキスの殺細胞効果の結果として、腫瘍細胞が減少し乳酸産生が低下した可能性があるため、今後、乳酸産生のほとんどない骨髓腫細胞株 U266 を用いてこれら生薬エキスの抗腫瘍効果を検討し、これら生薬エキスの乳酸産生回路に対する特異性を検討する予定である。さらに今後、残りのエキスをスクリーニングし、乳酸産生を阻害する可能性のあるエキスの同定ができれば、さらに詳細に責任物質の同定を行う予定である。

一方、殺細胞効果がなく、乳酸抑制効果を示すエキスも1つ認められ(細辛)、毒性が少なく、かつ乳酸産生阻害のある薬剤が存在する可能性が示唆された。

## ■結論

供与いただいた生薬エキスの中には、抗骨髓腫活性を有する物が存在し、中には強力な乳酸産生阻害効果を有する化合物を有する可能性がある。生薬による乳酸産生阻害は、新しい抗腫瘍剤の開発に有用である。