

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了時報告書

多発性骨髄腫に対するレナリドミドの 効果予測バイオマーカーとしてのセレブロンの意義

研究代表者 富川 武樹 (総合医療センター 血液内科)

緒言

多発性骨髄腫は治癒の難しい難治性造血器腫瘍である。高齢者に発症するために、強力な化学療法や自家末梢血幹細胞移植を伴った大量メルファラン療法は、一部の若年患者を除いて適応にはならないことが多い。しかしながら、近年、多発性骨髄腫の発症メカニズムが分子レベルで解明されるようになり、分子基盤に基づくボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどの新たな治療薬が開発され臨床に応用されるようになった。本邦においても多発性骨髄腫に対する治療薬として保険承認され日常臨床で使用され、治療成績の向上に寄与している。サリドマイドは催奇形性を有することから妊娠可能年齢の患者には適応が厳しく制限されることに加え、末梢神経障害や血栓症などの有害事象の頻度が高い。サリドマイド誘導体であるレナリドミドはこれらの有害事象の頻度が低く、ボルテゾミブなど、他の新規治療薬と比較しても有害事象が少なく、経口剤であることから外来通院による投薬が行いやすいことから、多発性骨髄腫の多数を占める高齢患者に対する応用が期待されている。しかしながら、レナリドミドを含む新規治療薬の多発性骨髄腫に対する治療効果を予測するバイオマーカーに関しては、全くと言っていいほど明らかとはなっていない。

セレブロンはサリドマイドの結合因子として同定された分子で、催奇形性を惹起する原因分子として同定された。セレブロンが多発性骨髄腫細胞に対するサリドマイドの結合因子である可能性も示され、増殖に関与するとの報告も認められるようになり注目されているが、サリドマイド誘導体であるレナリドミドの多発性骨髄腫に対する分子作用機構は依然、明らかでない点が多く、治療効果を予測するようなバイオマーカーは全く明らかとはなっていないことから、レナリドミドの有効な投与量、投与方法、他の薬剤との併用療法などが未だ明確となっていない。サリドマイド誘導体であるレナリドミドの骨髄腫への作用に関してもセレブロンが関与すると考え、臨床的な治療効果を予測するマーカー分子としての機能があるのではないかと考え、臨床検体、特に患者末梢血を用いて解析するこ

とを目標とし、簡便にレナリドミドの治療効果を予測する実用化を目指した本研究を着想するに至った。

材料と方法

種々のヒト骨髄腫細胞株 (U266, RPMI8226, MS-1 など) を用いて、濃度、時間依存性にレナリドミドを添加し、細胞死を誘導した際のセレブロンの mRNA および蛋白発現を RT-PCR 法、Western Blot 法を用いて検討した。骨髄細胞は骨髄単核球を分離し、FACSにて CD138 陽性分画について RT-PCR 法にて発現を検討した。

結果

細胞株における検討では、セレブロンの発現量依存性にレナリドミドの治療効果が相関することが示唆する結果を得た。

考察

今回、細胞株実験において、セレブロンの発現とレナリドミドの治療効果が相関することが示されたことから、治療効果のバイオマーカーとなる可能性が考えられる。今後、倫理委員会に申請のうえ、患者検体における検討を進めていく予定である。これまで学内グラントで得られた研究成果については、学会発表、雑誌への投稿に向けて現在準備を進めている段階である。

参考文献

- 1) Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Eng J Med* 2012;366:1759-69.
- 2) Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, et al. Identification of primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2010;327:1345-50.
- 3) Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Bruins LA, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011;118:4771-9.
- 4) Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Kortuem KM, et al.

- Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myeloma. *Blood* 2014;124:536-45.
- 5) Huang SY, Lin CW, Lin HH, Yao M, et al. Expression of cereblon protein assessed by immunohistochemical staining in myeloma cells associated with superior response of thalidomide- and lenalidomide-based treatment, but not bortezomib-based treatment, in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014;93:1371-80.
 - 6) Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, Braggio E, et al. The clinical significance of cereblon expression in multiple myeloma. *Leukemia Research* 2014;38:23-8.
 - 7) Heintel D, Rocci A, Ludwig H, Bolomsky A, et al. High expression of cereblon (CRBN) is associated with improved clinical response in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *British J of Haematology* 2013;161:695-700.