

## バルプロ酸Naの抗骨髄腫活性および骨髄微小環境への影響

北添健一<sup>1</sup>, 安倍正博<sup>1</sup>, 長楽雅仁<sup>1</sup>, 中野綾子<sup>1</sup>, 浅野 仁<sup>1</sup>, 竹内恭子<sup>1</sup>, 原 朋子<sup>1</sup>, 田中洋一<sup>1</sup>,  
関本悦子<sup>1</sup>, 橋本年弘<sup>1</sup>, 尾崎修治<sup>2</sup>, 松本俊夫<sup>1</sup>

徳島大学大学院 生体情報内科学<sup>1</sup>, 徳島大学病院 輸血部<sup>2</sup>

【目的】ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)による遺伝子転写制御は腫瘍細胞の生存や増殖に重要な役割を演じている。最近HDAC阻害剤(HDACI)が多発性骨髄腫に対する新規抗腫瘍薬として注目されている。バルプロ酸Na(VPA)は抗てんかん薬として安全性が確立している薬剤であるが、クラスI、IIa選択的HDACIとしての活性を有している。そこでVPAの骨髄腫(MM)細胞に対する抗腫瘍活性および骨髄微小環境に及ぼす影響を検討した。【方法・結果】VPAは抗てんかん薬としての有効血中濃度である100 µg/mlでMM細胞株の増殖を抑制した。また、患者骨髄CD138+細胞に対し細胞死を誘導したが、CD138陰性分画には明らかな効果はなかった。VPAはRPMI8226細胞においてFLIP、Mcl-1の発現低下、caspase8の活性化およびp21の発現亢進を認めた。さらにDEXとの併用でMM細胞のアポトーシスを増強した。VPAは破骨細胞に対し障害活性を示さなかったが、破骨細胞の共存によるMM細胞の生存促進を抑制した。また、VPAはMM上清による血管新生の促進を抑制した。骨芽細胞に対してはBMP-2による石灰化促進を抑制しなかった。【結論】VPAはMM細胞に対し直接的な細胞障害活性、および血管新生の抑制を介して抗腫瘍作用を発揮すると考えられた。また、正常細胞に対しては障害活性が少なく、MMに対する安全性の高い新規治療薬になりうる可能性が示唆された。