

## III-2

## 塩酸イリノテカン(CPT-11)による抗骨髄腫効果

矢野寛樹<sup>1</sup>、粥川 哲<sup>1</sup>、飯田真介<sup>1</sup>、中川千春<sup>1</sup>、三田貴臣<sup>1</sup>、楠本 茂<sup>1</sup>、石田高司<sup>1</sup>、小松弘和<sup>1</sup>、  
鈴木 敦<sup>2</sup>、上田龍三<sup>1</sup>

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子内科学<sup>1</sup>、  
自然科学研究機構生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門<sup>2</sup>

【目的】多発性骨髄腫(MM)細胞はTopoisomerase (Topo )を発現しており、またTopo 阻害剤であるCPT-11の生体内活性型SN-38が抗骨髄腫効果を示すことが報告されている。我々はMMに対する新規化学療法としてCPT-11の有用性を検討した。【方法】MM細胞株8種と悪性リンパ腫(ML)細胞株に対し、CPT-11あるいはSN-38によるDNA合成抑制と増殖抑制を、それぞれ<sup>3</sup>H-thymidine uptakeとMTS assayで評価した。CPT-11からSN-38への変換にはcarboxylesterase-2(CE-2)が重要であることが示されており、MM、ML細胞株におけるmRNA発現量を測定した。また、U266のCE-2高発現transfectant(U266/CE-2)を作成し、CPT-11感受性を比較した。*in vivo*試験として、SCIDマウスに $3 \times 10^7$ 個のKMS-11細胞を皮下移植し、移植当日より(予防モデル)、または移植13日後より(治療モデル)、CPT-11 25mg/kgを1週毎に4回腹腔内投与した。【結果】ほとんどの細胞株に対し、CPT-11 2 $\mu$ g/mL、SN-38 2ng/mLで85%以上のDNA合成抑制を認めた。4種のMM細胞株において、IC<sub>50</sub>はCPT-11 <2 $\mu$ g/mL、SN-38 <2ng/mLであった。CE-2のmRNA発現量はMLよりもMM細胞株の方が高値であった。U266/CE-2はU266/mockよりもCPT-11感受性であった(IC<sub>50</sub>=0.13 $\mu$ g/mL vs 3.0 $\mu$ g/mL)。*in vivo*試験では、day26での腫瘍体積はコントロール群、CPT-11投与群それぞれ、予防モデルで $3,986 \pm 1,338$  vs  $0 \pm 0$ mm<sup>3</sup>、治療モデルで $10,397 \pm 2,881$  vs  $5,375 \pm 3,594$ mm<sup>3</sup>で、CPT-11による増殖抑制を認めた。【結論】MMに対するCPT-11の有用性が示され、臨床試験に足る薬剤であると思われた。