

# 論文内容要旨

A novel anticancer quinolone, (*R*)-WAC-224, has anti-leukemia activities against acute myeloid leukemia

(新規キノロン系抗がん薬(*R*)-WAC-224 は、急性骨髄性白血病に対し抗白血病活性を示す)

Investigational New Drugs, in press, 2023.

主指導教員：一戸 辰夫教授

(原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科)

副指導教員：稲葉 俊哉教授

(原爆放射線医科学研究所 がん分子病態)

副指導教員：嬉野 博志准教授

(原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科)

美濃 達治

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景と目的】

急性骨髄性白血病(AML)は、造血幹細胞や前駆細胞の遺伝子やエピジェネティックな変化の蓄積によるクローン性疾患である。標準治療はシタラビン(Ara-C)とアントラサイクリン系薬剤の併用療法であるが、完全寛解に到達した患者の約 60~80%は最終的には再発する。高齢者においては、低い寛解率、早期死亡の増加、高い再発率にて若年者より予後は不良であり、新規治療薬が待望されている。キノロン系は抗菌薬として広く使用されており細菌のトポイソメラーゼ IV(ヒトトポイソメラーゼ II (Top2)に相当)を阻害するとともに、アントラサイクリン系薬剤と異なり P 糖蛋白質(P-gp)の過剰発現の影響を受けない点より、我々は Top2 を標的としたキノロン系抗がん薬である (R)-WAC-224(R-WAC)を開発した。この研究では R-WAC の抗白血病活性を in vitro および in vivo で評価した。

## 【研究方法・結果】

・ R-WAC 単剤療法は AML 細胞において 抗白血病活性を示した

R-WAC は用量依存的に MV4-11(AML 細胞株)に対して細胞増殖阻害を示し、その活性は他の 2 つの Top2 阻害薬(daunorubicin(DNR)および doxorubicin(DOX))、先に開発されたキノロン系抗白血病薬 vosaroxin(Vos)、Ara-C と同等であった。さらに、R-WAC は他の 2 つの AML 細胞株(KG1a、HL60)に対して細胞増殖阻害を示したが、ヒト肺線維芽細胞株である MRC-5 細胞に対しては示さなかった。これらの結果より、R-WAC は、Top2 阻害薬に匹敵する抗白血病活性を有し、正常細胞には影響を与えない可能性が示された。

・ R-WAC は AML 細胞における P-gp 誘導性化学療法抵抗性を克服する可能性がある

P-gp は薬物排出トランスポーターであり P-gp の過剰発現は DOX 耐性と関連している。P-gp を過剰発現するヒト子宮肉腫細胞株 P-SA 細胞と MES-SA/Dx5 細胞を用いて、Top2 阻害薬に対して P-gp を介した抵抗性に対する相対抵抗値(P-gp 過剰発現細胞の IC<sub>50</sub>/コントロール細胞の IC<sub>50</sub>)を評価した。R-WAC 投与細胞の相対抵抗値は、DOX や DNR よりも小さく Vos に匹敵した。以上より、R-WAC は P-gp による薬剤耐性を克服する可能性があることが示された。

・ R-WAC は DOX よりも心毒性と腸管毒性が少ない

アントラサイクリン系薬剤は心毒性があるため心機能障害のある患者には投与が困難である。マウスにおける血清トロポニン T による心臓障害を評価した。BALB/c マウスに、0 および 7 日目に溶媒のみ(12.5 mM の NaOH と生理食塩水)、DOX(10 mg/kg)、R-WAC(20 mg/kg)を静脈内投与した。DOX 投与マウスでは 14 日目に血清トロポニン T が有意に増加したが、R-WAC 投与マウスは血清トロポニン T の増加を示さず、R-WAC による心毒性は生じにくいことが示唆された。次に、1 匹のマウスにつき 10 切片での腸内陰窩数にて腸管毒性を評価した。DOX 投与マウスの陰窩数は、溶媒のみ投与マウスと比較して有意に減少し、R-WAC 投与マウスは減少を示さず、R-WAC は腸管毒性を生じにくいことが示された。

・ *R*-WAC 単剤療法は AML マウスモデルにおいて抗白血病活性を示した

B6C3F1 マウスに C1498 細胞(マウス AML 細胞)を脛骨内注射し、*in vivo* での *R*-WAC 単剤療法の抗白血病活性を調べた。注射後 3 日目に体重によりマウスをそれぞれ 8 匹ずつの 5 群に分けた。溶媒のみ(12.5 mM の NaOH と生理食塩水)、DNR(10 mg/kg)、*R*-WAC(15、20、30 mg/kg)を注射後 3 および 10 日目に静脈内投与した。すべての群は、治療期間中に体重減少または重篤な毒性を示さなかった。30 mg/kg の *R*-WAC 投与マウスは、溶媒のみ投与、DNR 投与、15 mg/kg の *R*-WAC 投与マウスよりも有意に長い生存率を示した。これらの結果は *R*-WAC が毒性を増加させることなく用量依存的に *in vivo* で抗白血病活性を有することを示した。

・ *R*-WAC 単剤療法は異種移植マウスモデルにおいて抗白血病活性を示した

MV4-11 を ICRnu/nu マウスに皮下接種し、マウスを 3 群に無作為化した(溶媒のみ、7.5 mg/kg の DNR、35 mg/kg の *R*-WAC)。DNR および *R*-WAC は異種移植マウスモデルにおいて同様に腫瘍増殖を抑制したことより、*R*-WAC 単剤療法が *in vivo* で抗白血病活性を有することが示された。

#### 【結論】

以上の結果より、*R*-WAC が AML の有望な新規治療薬であることが示された。