

学的大寛解の維持率が高かった ( $p=0.0476$ )。今回の検討で TKI 中止を行った一部の CML 症例において離脱症状と考えられる筋骨格痛が出現することが確認された。しかしその発症リスクは不明であった。今後 TKI 中止を検討する場合は、離脱症状の可能性も考慮する必要があると考えられる。

#### P2-27.

### 慢性骨髄性白血病におけるチロシンキナーゼ阻害薬中止後の筋骨格痛ではエクソソーム miR-14-3p の上昇がみられる

(血液内科)

浅野 倫代、片桐誠一郎、田内 哲三  
後藤 守孝、安藤 恵子、岡部 聖一  
大屋敷一馬

(血液内科、医学総合研究所分子腫瘍研究部門)

○梅津 知宏、小林 千晶

(医学総合研究所分子腫瘍研究部門)

大屋敷純子

チロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs) により慢性骨髄性白血病 (CML) は画期的な生存期間の延長がもたらされ、一部の症例では TKIs 中止後も無治療寛解が維持される。しかしながら、TKIs 中止後の約 30% の患者に筋骨格痛が出現する事が明らかにされたが、その病態は不明である。我々は TKIs 中止後の CML 患者で筋骨格痛を認めた 5 例、筋骨格痛を認めない 5 例、健常者 3 例において exosomal miRNA (ex miR) profiling を行った。患者末梢血より Exosome isolateon kit (Invitrogen) を用いて血漿中 exosome を抽出し、miRNeasy kit (Qiagen) を用いてエクソソーム分画から RNA を抽出後、TaqMan Low Density Array (TLDA: Thermo Scientific) を用いて ex miR の半網羅的解析を検討した。各患者検体由来 exosome の標準化には spike miRNA (ath-miR-159) を用いた。また、R software を用いた wilcoxon 順位和検定によって統計解析を行った。筋骨格痛を認めない例に比べ筋骨格痛を認めた例では 7 つの ex miR の上昇および 2 つの ex miR 低下を認めた。これら 9 つの ex miR の内、健常者との比較検討では筋骨格痛を認めた群で ex miR-140-3p のみが有意に上昇していた ( $p=0.0358$ )。ex miR-140-3p は自己免疫性関節炎に関与すると共に、CD38 を標

的とする miRNA であることから、TKIs 中止後の筋骨格痛の発現と深くかかわっている事が示唆された。

#### P2-28.

### Macrolides enhance bortezomib-induced cytotoxicity and overcome stromal cell-mediated drug resistance in myeloma cells

(生化学)

○森谷 昇太、風間 宏美、平本 正樹  
宮澤 啓介

(ナノ粒子先端医学応用講座)

半田 宏

我々はクラリスロマイシン (CAM) を初めとするマクロライド抗生剤がオートファジーの阻害作用を持つこと、及び、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ (BZ) との併用により骨髄腫細胞に対して小胞体ストレス負荷を介した殺細胞増強効果を生じることを報告してきた。(Moriya S. Int J Oncol. 2013, 2015)

近年、骨髄間質細胞 (骨髄微小環境) と骨髄腫 (MM) 細胞との相互作用が MM 細胞の増殖・生存を促進し、BZ への抵抗性を生じることが報告されている。そこで骨髄微小環境下での本併用療法の有用性を検証するために、骨髄ストローマ細胞株 LP101 および AA101 (日本大学 相澤信教授より供与) と MM 細胞株の共培養実験系の構築を試みた。

共培養系における細胞識別のために、まず、各種 MM 細胞株 (RPMI8226, IM-9, KMS-12-PE) の EGFP 安定発現株を樹立した。ストローマ細胞株と各種 EGFP 安定発現 MM 細胞株を同細胞数で調製し、各比率で混合後、フローサイトメーターで EGFP 陽性/陰性・生細胞数を検出すると、それぞれ 10% 以下の混合比率においても正確に生細胞数が検出可能であることが確認された。この検出系を用いて、ストローマ細胞株 LP101 の単層培養上に各 MM 細胞株を共培養し、BZ 添加後の生細胞数を経時的に測定すると、単培養系に比べて BZ の殺細胞効果の減弱が観察された。しかし、ここに CAM を同時添加することで殺細胞増強効果が認められた。また、CAM 単剤ではストローマ細胞株および MM 細胞株への細胞毒性はほとんど認められなかった。