

## 研究題目 新規チアゾリジン誘導体による多発性骨髄腫での治療標的の 同定

### 研究組織

研究代表者：原田武志（徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野）

共同研究者：小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所 細胞情報学分野）

研究分担者：中山淳（大阪公立大学大学院理学研究科 化学専攻）

研究分担者：中尾允泰（徳島大学院医歯薬学研究部 分子創薬化学分野）

### 【1】研究の概要

#### [1-1] 本研究の目的・概要

多発性骨髄腫 (MM) は、骨髄内で MM 細胞が増殖し、骨破壊を来すことで著しく患者の ADL 低下を引き起こす難治性の造血器悪性腫瘍である。これまでに当研究グループでは、チアゾリジン誘導体で PIM 阻害薬である SMI-4a をプロトタイプとして新規誘導体の合成を進め、強力な抗 MM 細胞活性を有する新規化合物を見出してきた。本研究では、この化合物による新規 MM 治療法の創出を目的として、新規化合物の MM 細胞での治療標的の同定と骨代謝に関する評価を行う。

#### [1-2] 研究の方法・経過

Pull down/MS 解析による新規チアゾリジン誘導体の標的抽出のために、新規チアゾリジン誘導体のプローブを合成し、MM 細胞株を用いて、新規チアゾリジン誘導体とプローブの競合反応を行った後、streptavidin-biotin 系を活用した pull down/MS 解析を行った。

### 【2】研究成果

#### [2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

新規チアゾリジン誘導体から、2 つの誘導体プローブの合成に成功した。プローブの MM 細胞に対する細胞傷害活性を CCK-8 アッセイで評価し、特にプローブ 1 が新規チアゾリジン誘導体と同様の細胞傷害活性を発揮することを確認した。新規チアゾリジン誘導体とプローブ 1 を用いた競合反応による、streptavidin-biotin 系を活用した pull down/MS 解析を実施した。Pull down/MS 解析では、より精度を高めて評価を行う必要があり、さらなる検討を進めている。PIM 阻害薬は、骨芽細胞分化を促進し、破骨

細胞分化を抑制することで、MM の骨病変に対する治療薬としても期待されている。そこで、新規チアゾリジン誘導体での骨芽細胞および破骨細胞分化へ及ぼす影響を検討し、従来の PIM 阻害薬と同様の作用を発揮することを確認した。

#### [2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究解析により得られる情報は、化合物の特性を見出し、MM 治療戦略を考案するに当たり、多剤との併用療法を検討する上でも重要な手がかりとなる可能性が高い。また、本研究手法は、他の化合物での検討にも有用であり、当該研究組織での、さらなる先端酵素学研究所との共同利用・研究に繋がることが期待される。

### 【3】主な発表論文等

#### [3-1] 論文発表

なし

#### [3-2] 学会発表

なし

#### [3-3] 成果資料等

なし

### 【4】今後の課題等

#### 今後の課題、その他等

新規チアゾリジン誘導体の標的の同定のために、pull down/MS 解析の実験条件の最適化を進めている。MM マウスモデルを用いての、新規チアゾリジン誘導体の骨破壊病変の制御を中心とする骨代謝に関する解析も進める予定である。