

## ヒト白血病NB4細胞に対するATRAと2-methylthio dihydropyrimidineの併用における分化誘導作用の検討

### Differentiation inducing effect of ATRA in combination with 2-methylthio dihydropyrimidine on human leukemia NB4 cells

○渡口 由姫<sup>1</sup>、菊地 秀与<sup>1</sup>、西村 良夫<sup>2</sup>、袁 博<sup>1</sup>、新井 理絵<sup>3</sup>、長 秀連<sup>4</sup>、須永 克佳<sup>1</sup>

○Yuki Toguchi<sup>1</sup>, Hidetomo Kikuchi<sup>1</sup>, Yoshio Nishimura<sup>2</sup>, Bo Yuan<sup>1</sup>, Rie Arai<sup>3</sup>, Hidetsura Cho<sup>4</sup>, Sunaga Katsuyoshi<sup>1</sup>

1. 城西大院薬、2. 奥羽大薬、3. 杏林大医、4. 東北大院薬

1. Grad. Sch. Pharmaceut. Sci., Josai Univ., 2. Fac. Pharm., Ohu Univ., 3. Kyorin Univ. Sch. Med., 4. Grad. Sch. Pharmaceut. Sci., Tohoku Univ.

【背景・目的】演者らは、2-methylthio dihydropyrimidineのうち#3がヒト白血病NB4細胞にアポトーシスを誘導することを明らかにした。急性前骨髄球性白血病 (APL) の寛解導入療法では、オールトランスレチノイン酸 (ATRA) や、ATRAとシタラビンやダウノルビジンなどの化学療法薬や三酸化二ヒ素との併用、及びATRA耐性APLに適応を持つタミバロテンが用いられるが、これら既存薬物の分化誘導能を促進できる新規薬物の開発が期待されている。今回は、NB4細胞におけるATRAとタミバロテンの分化誘導作用に対する#3の影響を検討した。【実験方法】NB4細胞 ( $1 \times 10^5$  cells/mL) に対して96時間処理時の $IC_{50}$ 値である $10 \mu M$  #3とATRA及びTamibaroteneを最終濃度が1-100 nM (DMSO最終濃度0.5%) となるよう同時処理した。96時間処理後の分化誘導作用を、フローサイトメーターを用いたCD11bの発現により測定した。統計学的解析にはGraph Pad Prism8ソフトウェアを用いた。【結果】ATRA単独処理では濃度依存的なCD11bの発現増加が認められた。#3との併用は、10 nM及び50 nM ATRAに誘導されるCD11bの発現をさらに増強させた。一方、タミバロテンにおいては#3との併用でCD11bの発現量の変化は認められない傾向にあった。【考察】#3との併用はATRAの低濃度での分化誘導を促進した。このことから、#3はATRAに対するエンハンサーとして振るまうことが示唆された。タミバロテンに対してはエンハンサーとしての効果は示さない可能性が考えられる。現在、#3とATRA及びタミバロテンとの併用がアポトーシスを増強するか否かを検討している。

