

さらに内皮細胞由来IL-8のアポトーシス誘導作用は、インヒビターで有意に促進されました。

最後に、CD13強発現を図りました遺伝子導入株のK562細胞では、APN活性は非常に高くなっておりませんが、これは各種APNインヒビターで濃度依存的に抑制されました。

この細胞はNB4の細胞と同じようにCD13が高発現しておりますので、内皮細胞由来のIL-8誘導性のアポトーシスに抵抗性でありまして、APNインヒビターで有意にアポトーシスが促進されることがわかりました。(表2)

表2 まとめ

1. 各種細胞株においてCD13抗原発現量とAPN活性にはほぼ相関がみられ、特に内皮細胞IL-8のアポトーシス誘導作用に抵抗性であるNB4細胞は強発現、高活性を示した。
2. 各種細胞株において抗CD13抗体(WM15)の濃度依存的にAPN活性の抑制がみられた。
3. 各種APNインヒビターの濃度依存的にNB4細胞のAPN活性が抑制された。さらに、内皮細胞IL-8のアポトーシス誘導作用はaminopeptidaseNのインヒビターで有意に促進された。
4. CD13強発現形質転換K562細胞のAPN活性は各種APNインヒビターの濃度依存的に抑制された。また、この形質転換細胞はNB4細胞と同様に内皮細胞IL-8誘導性アポトーシスに抵抗性であり、aminopeptidaseNのインヒビターで有意に促進された。

結語ですがCD13などのAPN活性の亢進が内皮細胞由来IL-8によって誘導されるアポトーシスの耐性機構の一つであることがわかりました。

また、ベスタチンなどのペプチダーゼ活性インヒビターを用いることが耐性機構を阻止する手段の一つであることが示されました。(表3)

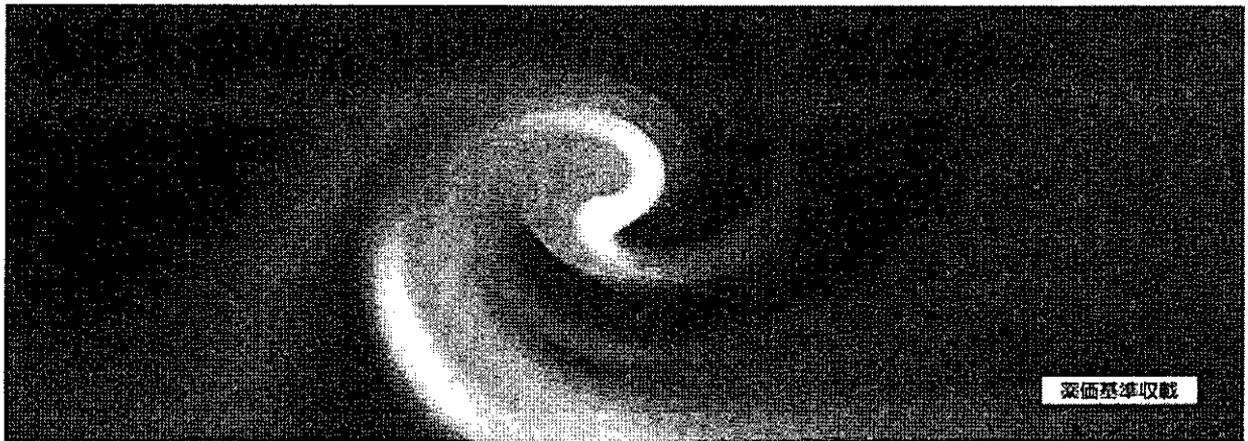
最後にベスタチンを地固め療法に入れた急性骨髄性白血病の例を示します。この症例は、無事寛解を維持しております。この他にもう一例行っておりますが、安全に行われております。

以上のように生体内で起こる白血病細胞のアポトーシス耐性機序の一つとしてCD13があることがわかりました。CD13の活性を抑える物質の一つとしてベスタチンが治療法の中に入れられてもいいのではないかと考えられました。

表3 結語

CD13などのAPN活性の亢進がeIL-8誘導性アポトーシス耐性機構のひとつである。

BestatinなどのAPN活性インヒビターは耐性機構を阻止する手段のひとつであることが示唆された。



抗悪性腫瘍剤 指定医薬品・要指示医薬品*

ベスタチン[®]カプセル
10・30

ウベニメクス製剤
Bestatin Cap.

*注意-医師等の処方せん・指示により使用すること。

資料請求先

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

使用上の注意の改訂に
十分ご留意ください。

'99.4作成

※ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意などは、製品添付文書をご参照ください。

企画制作 日経メディカル開発
東京都千代田区平河町2-7-1

BST-24 2000.11 03SA

20000492

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記「資料」をご参照ください。

「資料」

Phenotypic conversion of T-lineage lymphoblasts in the lymph node to myeloblasts in the bone marrow during relapse after allogeneic bone marrow transplantation.

Matsumoto Y, Kawano C, Kametaka M, Otsuki T, Hatake K, Muroi K, Ozawa K.

International Journal of Hematology. 2000 Aug;72(2):253-4.

IL-13 as well as IL-4 induces monocytes/macrophages and a monoblastic cell line (UG3) to differentiate into multinucleated giant cells in the presence of M-CSF.

Ikeda T, Ikeda K, Sasaki K, Kawakami K, Hatake K, Kaji Y, Norimatsu H, Harada M, Takahara J.

Biochemical Biophysical Research Communication.

1998 Dec. 18;253(2):265-72.

Oxidative stress as a necessary factor in room temperature-induced apoptosis of HL-60 cells.

Shimura M, Osawa Y, Yuo A, Hatake K, Takaku F, Ishizaka Y.

Journal of Leukocyte Biology. 2000 Jul;68(1):87-96.

イダルビシンを用いて寛解導入療法を行った初発急性骨髄性白血病自験例 41 例の解析 特に t(8;21)を有する M2 の長期予後について

松本裕子, 森政樹, 大月哲也, 室井一男, 畠清彦, 小松則夫, 小澤敬也
臨床血液, 42 巻 1 号別刷. pp.15-22, 2001.01

A new apoptotic pathway for the complement factor B-derived fragment Bb.

Uwai M, Terui Y, Mishima Y, Tomizuka H, Ikeda M, Itoh T, Mori M, Ueda M, Inoue R, Yamada M, Hayasawa H, Horiuchi T, Niho Y, Matsumoto M,

Ishizaka Y, Ikeda K, Ozawa K, Hatake K.

Journal of Cellular Physiology. 2000 Nov;185(2):280-92.

(特集:非特異的抗悪性腫瘍剤 その後の展開)

ベスタチン

畠清彦

Biotherapy. 14 卷 9 号 pp.887-895, 2000.09