

E-73 ヒト肺癌細胞株に対するDocetaxel (DCT) を中心とした他剤との併用効果の検討

岡山大学第2内科¹、岡山労災病院内科²

○青江啓介¹、上岡 博¹、田端雅弘¹、柴山卓夫¹、
玄馬顕一¹、近森正和¹、井久保卯¹、白石純一¹、
河田一彦¹、別所昭宏¹、藤岡英樹¹、松下昭夫¹、
小原弘之¹、近森研一¹、原田実根¹、大熨泰亮²

【目的】 チュブリン作用抗癌剤DCTは *in vitro* および臨床試験において肺癌に対する有効性が報告されている。そこで今回DCTとCisplatin (CDDP)、Vindesine (VDS)、Vinorelbine (VNB)、CPT-11の活性代謝体であるSN-38 (SN) との *in vitro* での併用効果の検討を行った。

【方法】 肺腺癌株ABC-1、小細胞癌株SBC-3、扁平上皮癌株EBC-1を用いてDCT、CDDP、VDS、VNB、SNの単剤およびDCTと他の薬剤との同時併用下にて96時間培養を行い、MTT assayにより腫瘍増殖曲線を得た。median-effect plot analysisによりcombination index (CI) を求め併用効果を検討した。

【結果】 腺癌株ABC-1における50%殺細胞時のCI (CI50) はDCTとCDDP、VDS、VNB、SNとの併用においてそれぞれ1.21、1.34、1.33、1.30とmoderate antagonismを示していた。他の細胞株においても同様additiveからmoderate antagonismの範囲の併用効果が認められており、今後臨床において検討する価値があると考えられた。

E-75 新規抗癌剤NK-109のヒト肺小細胞癌株に対するDNA切断活性とアポトーシス

国立がんセンター・薬効試験¹、長崎大・2内²

○福田実^{1,2}、猪俣素子¹、西尾和人¹、官澤文彦¹、有岡仁¹、
石田智之¹、福本久郎¹、黒川博一¹、福岡和也¹、
野本泰介¹、岡三喜男²、西條長宏¹

【背景】 Benzo[c]phenanthridine類縁化合物である新規抗癌剤NK-109はtopoisomerase II 阻害活性を持ち、ADM、VP-16よりも強いDNA-蛋白質複合体形成作用とDNA切断作用を持つ。さらにcleavable complexに依らないDNA切断作用を示す可能性が報告されている。またインターカレーター作用を示す。【目的】 NK-109によるアポトーシス誘導能を検討する。【方法】 ヒト肺小細胞癌株を用い、ゲル電気泳動によるDNAの断片化、及び細胞質内に存在するヌクレオソームの定量によってアポトーシスを検討した。DNA鎖切断活性の分析はalkaline elution及びneutral elution法を用いた。

【結果】 4h以上のNK-109処理 (1-10 µg/ml) によってSBC-3及びHL-60細胞のDNA断片化が観察された。SBC-3細胞質内ヌクレオソーム量の増加も5hのNK-109処理 (1µg/ml) によって観察され、アポトーシスの誘導が示唆された。後者はZnイオン (0.5-2mM) によって抑制され、サイクロヘキサミド (1.0-100µg/ml) とアクチノマイシンD (0.5-2µg/ml) で増強された。またtopoisomerase II 阻害剤であるVP-16との比較では同濃度 (2µM) で4及び8h処理した場合、NK-109による細胞質内ヌクレオソーム量が約3倍増加するのに対し、VP-16では明らかな増加を認めなかった。

【結論】 NK-109は、VP-16より低い濃度でアポトーシスを誘導した。また蛋白質合成阻害剤、RNA合成阻害剤でアポトーシスは抑制されなかった。

E-74 組織培養法感受性試験(HDRA)を用いた非小細胞肺癌の制癌剤感受性についての検討

和歌山県立医科大学第一外科

○谷野裕一、三好新一郎、前部屋進白、鈴間孝臣、
別所俊哉、平井一成、吉増達也、有本潤司、内藤泰顯

【目的】 原発性非小細胞肺癌のHDRAの結果から非小細胞肺癌の制癌剤感受性について検討した。(対象) 1994年6月～1995年4月に和歌山医大第一外科で手術を施行した原発性非小細胞肺癌のうち18例にHDRAを施行した。(方法) 薬剤はcisplatin (CDDP) 20 mcg/ml, vindesine (VDS) 0.2 mcg/ml, mitomycin C (MMC) 2.0 mcg/ml, adriamycin (ADM) 15 mcg/ml, 5-fluorouracil (5-FU) 120 mcg/mlを用いた。薬剤接触7日間の後MTT assayにて判定を行った。薬剤非添加群に対する50%以上抑制を有効とした。(臨床における単剤での有効率をもとにCDDPとVDSは45%に、MMCは70%に補正した。)(結果) 4～5薬剤を試験し得た14例について検討を行った。各薬剤のHDRAにおける有効率はCDDP(35.7%)、VDS(7.1%)、MMC(30.8%)、ADM(35.7%)、5-FU(21.4%)であった。HDRAの結果、すべての薬剤が無効である症例は5例、1剤のみ有効が5例、2剤有効が1例、3剤有効が1例、4剤有効が2例 (4剤中4剤、5剤中4剤) であった。

【考察】 今回検討した14例中10例は有効薬剤が1剤以下であることから、非小細胞肺癌はそのほとんどが多剤に対する自然耐性であると考えられた。一方、多剤 (4剤) に対して高い感受性を示す症例は14例中2例であった。このことから非小細胞肺癌は制癌剤に対して低感受性であるが、多剤に対して感受性の高い症例の存在が示唆された。

E-76 肺癌におけるDNAトポイソメラーゼI

長崎大学第二内科

○高谷 洋、中野 令伊司、福田 実、
岡 三喜男、原 耕平

核内酵素であるDNAトポイソメラーゼI (トポI) は、抗癌剤のターゲットとして注目されており、肺癌化学療法においてもトポI阻害剤の有効性が確立されつつある。しかし、他の抗癌剤と同様に、癌細胞の耐性化が *in vitro* で報告され問題となっている。その耐性機構には、細胞内トポI活性あるいは量の低下、変異トポIの出現が知られている。一方、臨床で経験する耐性に、これらの変化が実際関与しているかは不明である。

今回、肺癌細胞株と臨床検体を用いて他臓器癌と比較しながら、その耐性機構の有無を検討した。

【材料と方法】 肺癌、胃癌、大腸癌の細胞株と臨床検体を材料とし、細胞株についてはSN38とトポテカンに対する薬剤感受性試験を行った。変異トポIの検出はPCR-SSCP、トポI量はWestern blottingで測定した。

【結果と考察】 細胞株のトポI阻害剤に対する感受性は様々であり、これらは主にトポI量の差に依存するものと考えられた。また、これまでの検討では、細胞株及び臨床検体でトポIの変異は検出されず、自然耐性への関与はないものと考えられる。また、細胞株においては同じトポI阻害剤でも薬剤によりその感受性が異っており、トポI以外の耐性機構の存在が推測された。