

## D-5 非小細胞肺癌におけるMDR-Related Protein (MRP) 遺伝子の発現

東海大・医・病態診断系病理<sup>1</sup> 同1外<sup>2</sup>、K A S T<sup>3</sup>、  
防衛医大・生化<sup>4</sup>、実中研<sup>5</sup>

○大田英一郎<sup>1</sup>、阿部良行<sup>1</sup>、岩崎正之<sup>2</sup>、井上宏司<sup>2</sup>、  
尾関雄一<sup>4</sup>、上山義人<sup>1, 3, 5</sup>、玉置憲一<sup>1</sup>、中村雅登<sup>1, 3</sup>

【目的】MDR-Related Protein (MRP) は多剤耐性小細胞肺癌株からnon-PGp mediated MDRを説明する分子として同定されたが、臨床材料を用いた研究では非小細胞肺癌 (NSCLC) の抗癌剤多剤耐性との関与が注目されている。本研究では、NSCLC臨床材料におけるMRP 遺伝子の発現を検討し、組織型、臨床病期、TNM分類、MDR1遺伝子発現レベルとの相関を検討した。【材料と方法】NSCLC 臨床材料104例を対象とした。MRP遺伝子の発現はNorthern blot 法にて検討した。予後については、MRPがその耐性に関係するとされるVDS、VP-16を術後使用した60例におけるMRP 遺伝子の発現を検討した。

【結果】104例中33例(31.7%)にMRP 遺伝子の発現を認めた。MRP遺伝子の発現は、強陽性19例(Sq13, Ad5, La1)、弱陽性14例(Sq3, Ad10, La1)で、強陽性例では扁平上皮癌が多く認められた(p<0.05)。臨床病期、TNM分類、MDR1 遺伝子発現レベルとは相関を認めなかった。また、予後との関係においては、MRP遺伝子発現陰性例が発現陽性例より有意に生存率が高かった(p<0.05)。

【考察】MRP 遺伝子はNSCLCにおける薬剤多剤耐性機序の1つであり、特にVDS、VP-16の使用の際に耐性機序に関与していることが示唆された。

## D-7 肺癌におけるmrpの発現

長崎大学第二内科<sup>1</sup>、国立療養所南福岡病院内科<sup>2</sup>

○檜崎史彦<sup>1</sup>、高谷 洋<sup>1</sup>、福田正明<sup>2</sup>、岡 三喜男<sup>1</sup>、  
原 耕平<sup>1</sup>

【目的】多くの非小細胞肺癌や、小細胞肺癌の再発例では抗癌剤に対して耐性を示すことが知られている。1992年 Cole SPC. は、アドリアマイシン耐性小細胞肺癌株に mrpの高発現があることを報告した。これまでに数種のエトポシド耐性癌細胞株にも、mrpの増幅が認められており、多剤耐性と mrpの関与が注目されている。今回我々は、肺癌における薬剤耐性因子としての mrpの発現の意義を検討した。

【材料と方法】小細胞肺癌株UMCC-1と mrp高発現のエトポシド耐性株UMCC-1/VP をコントロールとして、各種肺癌培養株と外科的に切除された肺癌と正常肺組織より RNAを抽出し、RT-PCR法にて mrp発現を半定量した。また、in situ hybridization 法を用いて、同一検体での mrpの発現分布と強度を、さらには Western blotで MRPの発現を検討した。

【結果】肺癌培養株においては、mrp 低発現から高発現を示した。臨床検体では、非小細胞肺癌や正常肺組織では、mrp の発現は陰性から軽度陽性を示した。一方、一部の化学療法後の小細胞肺癌においては、mrpの高発現が認められた。

【考察】肺癌の自然薬剤耐性における mrpは、mdr1と同様にその意義は低い様に思われるが、獲得耐性においては重要な一耐性因子となっている可能性がある。

## D-6 SN-38 (CPT-11の活性代謝体) 耐性ヒト肺小細胞癌株の耐性機序の検討

岡山大学第2内科

○近森正和、上岡 博、田端雅弘、柴山卓夫、玄馬顕一、  
松村正、瀧川奈義夫、大熨泰亮、原田実根、木村郁郎

【目的】SN-38を持続接触することによりSN-38耐性ヒト肺小細胞癌株を樹立し、その耐性機序を検討した。

【方法】肺小細胞癌株SBC-3とそのSN-38耐性株SBC-3/SN-38を用い、細胞内GSH、GST- $\pi$ を測定し、MRK-16を用いてP-glycoprotein(P-gp)の発現を検討した。topoisomerase I (topo I)はpUCのrelaxation、topoisomerase II (topo II)はkinetoplast DNAのdecatenationにて測定した。SN-38の細胞内への取り込み、排泄はSN-38を持続接触し、経時的にspectrofluorometerにて測定した。

【結果】細胞内GSH、GST- $\pi$ は両細胞株に差はなく、いずれの細胞株にもP-gpの過剰発現はみられなかった。topo I活性、topo II活性はいずれもSBC-3/SN-38では原株に比し約1/2に低下しており、topo I量は20%減少していた。またSN-38によるtopo I活性の阻害効果は、原株に比べてSBC-3/SN-38では低下していた。SN-38の取り込みは、SBC-3/SN-38において薬剤接触後1時間で原株の約60%に低下していたが、原株、耐性株とも30分後には測定感度以下にまで排泄されており、両細胞株間に薬剤排泄の差は認められなかった。

【結語】SN-38耐性株において、その耐性機序はtopo I活性、量の低下、およびSN-38に対するtopo Iの耐性獲得 (topo Iの変異)と薬剤取り込みの低下が関与していると考えられる。

## D-8 摘出肺癌細胞を用いての制癌剤感受性試験；臨床効果との比較

大垣市民病院呼吸器科<sup>1</sup>、同薬剤部<sup>2</sup>

○町田和也<sup>1</sup>、進藤 丈<sup>1</sup>、角田俊昭<sup>1</sup>、堀部 賢太郎<sup>1</sup>、  
沼口 靖<sup>1</sup>、堀場 通明<sup>1</sup>、中尾 俊也<sup>2</sup>、吉村 知哲<sup>2</sup>

【目的】肺癌転移巣の生検材料を用いて制癌剤感受性試験をおこない、化学療法効果と比較検討し、臨床応用の足がかりとする。

【対象】脳転移巣(腺癌)にたいし摘出術をおこなった69才男性(症例1)と頸部リンパ節(扁平上皮癌)にたいし生検をおこなった72才男性(症例2)

【方法】摘出された肺癌細胞に対しMTT assayを用いてCDDP、CBDCA、MMC、ADM、VDS、VP16、SN38の7薬剤に対し制癌剤感受性試験をおこなった。また、当院でのプロトコールに従い化学療法を行い、その臨床効果と感受性結果を比較検討した。

【結果】症例1のIC50はCBDCA；6.2×PPC(最高血中濃度)、MMC；0.5×PPC、ADM；0.6×PPC、VDS；6.4×PPC、SN38；0.6×PPC、VP16；6.6×PPCであった。症例2のIC50はCDDP；0.84×PPC、CBDCA；2.1×PPC、MMC；0.6×PPC、ADM；0.2×PPC、VDS；0.8×PPC、SN38；0.6×PPC、VP16；0.2×PPCであった。2症例ともCBDCAおよびVP16の併用化学療法を施行しNCであった。現在も症例を集積中である。