

E-77 新しいキノリン誘導体MS-209による MRP高発現肺癌細胞株の耐性克服

長崎大学第二内科

○榎崎史彦、中野 令伊司、高谷 洋、
岡 三喜男、原 耕平

【目的】MS-209は、*mdr-1* / P-glycoprotein (Pgp)による多剤耐性克服のために開発された、新しいキノリン誘導体である。我々は、Pgpと同様に多剤耐性を担うMultidrug Resistance-associated Protein (MRP)が、肺癌の抗癌剤耐性に関与していることを報告してきた。今回、MRPを介する抗癌剤耐性へのMS-209の耐性克服効果を*in vitro*で検討する。

【対象と方法】薬剤によって選択したMRP高発現の多剤耐性白血病細胞株HL60R、小細胞肺癌株UMCC-1/VPとMRP自然高発現の非小細胞肺癌株H460を用いた。これらの細胞の各種MDR drugに対する感受性へのMS-209の効果をMTT assayで検討した。また、その他の耐性克服剤であるBSO、Verapamil、Cyclosporin Aの効果と比較した。

【結果】MS-209はHL60Rで約10倍、UMCC-1/VPとH460で2~4倍の抗癌剤感受性増強作用を認めた。

【考案】MS-209は、*in vitro*でMRP高発現細胞における抗癌剤耐性を克服し、臨床における肺癌の抗癌剤耐性克服に寄与する可能性が考えられる。

E-79 肺癌におけるGST-piとMetallothionein (MT)の発現

長崎大学第二内科¹、長崎市立市民病院²

長崎市立成人病センター³

○藤野 了¹、坂本 晃³、高谷 洋¹、木下明敏²

中野正心²、岡 三喜男¹、原 耕平¹

【目的】CDDP耐性肺癌細胞株でGST-piとMTが高発現していることが知られている。しかし、実際床の場でどの程度関与しているかの報告は少ない。今回、我々は手術標本で免疫染色を用い検討したので報告する。

【対象】非小細胞肺癌58例(術前化療有14例、化療無44例)、小細胞肺癌23例(術前化療有19例、化療無4例)の81症例である。

【結果と考察】術前化療有の扁平上皮癌100%、腺癌75%、小細胞癌74%がGST-pi陽性であった。化療無で各々100%、79%、75%であった。MTでは、術前化療有で各々33%、38%、26%陽性、化療無で50%、13%、25%が陽性であった。扁平上皮癌は治療でGST-piの陽性強度が、腺癌ではMTの陽性強度が高まった。また、組織特異性も見られた。

E-78 ガングリオシドGM2のヒト癌抗癌剤耐性細胞における過剰発現と抗GM2キメラ抗体を用いた耐性克服

国立がんセ・研・薬効¹、同・中央病院・内科²

○福本久郎¹、西尾和人¹、平家勇司¹、有岡 仁¹、石田智之¹

黒川博一¹、野本泰介¹、福岡和也¹、山本信之²、大江裕一郎²、西條長宏¹

【目的】ヒト癌細胞の膜表面に発現している各種ガングリオシドの発現と抗体による細胞障害活性を各種ヒト癌細胞および各種抗癌剤耐性細胞株を用いて検討した。【方法】各種ヒト癌細胞株(SBC-3, PC-9等)およびアドリアマイシン耐性細胞株(SBC-3/ADM等)、シスプラチン耐性細胞株(PC-9/CDDP等)等におけるガングリオシドの発現を各種抗ガングリオシド抗体を用いたフローサイトメトリーおよび薄層クロマトグラフィーにて解析した。また、抗GM2キメラ抗体(KM966)の細胞障害能は⁵¹Cr release アッセイを用いた。

【結果および考察】SBC-3/ADM等アドリアマイシン耐性細胞では親株SBC-3に比してGM2の過剰発現が認められた。多剤耐性細胞(H69/VP)を含む他の耐性細胞では親株に比して過剰発現は認められなかった。一方アドリアマイシン耐性細胞においてGM1の過剰発現は認められないことからN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼの活性の変化がGM2発現の一因である可能性が示唆され、現在この酵素活性および遺伝子発現を検討中である。GM2の過剰発現しているSBC-3/ADMに対するKM966抗体依存性細胞障害は親株に比して有意に増強しており、キメラ抗ガングリオシド抗体を用いた耐性克服および抗癌剤と当抗体の併用療法の可能性が示唆された。

E-80 薬剤耐性関連酵素GST-πとCDDP+Etoposideの化学療法による獲得耐性についての検討

岐阜県厚生連岐阜北総合病院内科¹、同病理²、岐阜大学医学部第一病理³、同第二内科⁴、岐阜医療技術短大⁵

○新井 正¹、安田 洋¹、伊東祐二¹、早川和良¹

高屋忠丈¹、戸島 敏²、渋谷智顕²、吉見直己³

縄田万寿美⁴、柴山鷹樹⁵、藤原久義⁴

【目的】GST-πは前癌病変のマーカーさらに薬剤耐性関連酵素として注目されているが、我々は、未治療の原発性肺癌の化学療法効果が、GST-π抗体を用いた病理組織標本の染色性と密接な関係にあることを報告してきた。今回我々はGST-π抗体による染色性が化学療法により、どの程度変化するかを検討し、化学療法による薬剤耐性の程度を推定した。

【対象及び方法】気管支鏡検査より得られた組織標本から原発性肺癌と診断された患者のうち、ステージ3b以上で、患者の家族とインフォームドコンセントのとれた非小細胞癌10例(68~82歳)を対象とした。その内訳は、扁平上皮癌7例、腺癌3例で、全例男性であった。化学療法は28日を1クールとしてCDDP+Etoposideを10例全例に2クール以上施行し、気管支鏡による組織採取は、化学療法前と治療後約2週間以内に施行し、GST-πによる免疫染色の染色性を比較検討した。

【結果】7例の扁平上皮癌中3例のGST-π(+)症例は(+)と染色強度に変化はなかったが、1例の(+)症例で化学療法後(++)に染色強度が増強した。2例のGST-π(-)症例は化学療法施行後では、1例が(-)と変化がなかったが、もう1例でGST-πは(+)であった。一方腺癌は3例であり、2例のGST-π(-)症例のうち1例は化学療法後に(-)、もう1例は(+)に染色された。またGST-π(+)の1症例は化学療法施行後も(+)に染色された。

【結果】薬剤耐性関連酵素GST-πは自然耐性のみならず、獲得耐性に一部関与している可能性が示唆された。