

G-25 Platinum drug投与後の肺癌患者末梢血単核球における γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS)遺伝子発現量の検討

広島大学医学部第2内科

○小栗鉄也, 藤原康弘, 宮崎 満, 高橋利明, 倉田宝保
江草嘉弘, 横崎典哉, 磯部 威, 石岡伸一, 山木戸道郎

【背景・目的】前回の当学会にて，我々は肺癌患者の剖検検体を用いて肺癌および正常肺組織における γ -GCS遺伝子の高発現とPlatinum drug投与との関連を示した。今回我々は，Platinum drug投与後の肺癌患者末梢血単核球における γ -GCS遺伝子発現を検討し，Platinum drugによる発現誘導と耐性への関連を検討した。

【対象・方法】未治療の切除不能進行期肺癌症例においてPlatinum drug投与前(0h)，投与後6h，24hの採血により得られた末梢血単核球よりRNAを抽出し， β -actinを内部コントロールとしたRT-PCR法を用いて γ -GCS遺伝子発現量を検討した。

【結果】現在8症例であるが，Platinum drug投与により γ -GCS遺伝子発現の誘導が認められた。現在も症例蓄積中であり，学会時にはすべての症例の結果をその患者背景とともに報告する予定である。

G-27 Cisplatin(CDDP)耐性ヒト肺小細胞癌株に対するIrinotecan(CPT-11)と放射線併用療法の基礎的検討

岡山大学第2内科

○小原弘之, 上岡 博, 木浦勝行, 田端雅弘
青江啓介, 近森正和, 河田一彦, 別所昭宏
松下昭夫, 近森研一, 原田実根

【目的】昨年我々は当科で樹立したCDDP耐性ヒト肺小細胞癌株SBC-3/CDDPが，SN-38(CPT-11の活性代謝体)と放射線の併用効果の検討においてsupra-additiveの効果を示すことを報告した。そこでsupra-additiveの効果の機序の解明を目的として放射線がCPT-11のtarget enzymeであるDNA topoisomerase I(topo I)に与える影響について検討した。

【方法】細胞は肺小細胞癌株SBC-3とSBC-3に比べてCDDPに対して10倍の耐性を示すSBC-3/CDDPを用いた。Topo I活性はDNA relaxation assay, topo I蛋白量はwestern blot analysisを用いて検討した。【結果】SBC-3, SBC-3/CDDPとも放射線照射後及びSN-38接触後にtopo I活性は低下したが，併用時にはSBC-3/CDDPにおいてより強い活性の低下が認められた。照射後のtopo I蛋白の発現量はSBC-3, SBC-3/CDDPとも低下していた。

【結論】CDDP耐性肺小細胞癌に対してSN-38と放射線の併用は有効な治療法になりうる可能性が示唆され，その機序の一つとしてtopo I活性の低下が関与する可能性が示唆された。

G-26 肺癌細胞株におけるヒトcanalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT)の発現とシスプラチン耐性

長崎大学第二内科

○檜崎史彦, 岡 三喜男, 中野令伊司, 長島聖二,
寺師健二, 福田 実, 河野 茂

【目的】最近，KB細胞由来のシスプラチン耐性株であるKB/KCP4細胞からヒトcMOAT geneが分離され(Taniguchi, K. et al.; Cancer Res. 56: 4124, 1996)，シスプラチン耐性との関連が示唆されている。今回は，各種癌細胞株におけるヒトcMOATの発現と，シスプラチン耐性との関連を検討して報告する。【材料と方法】半定量的RT-PCR法にて肺癌14種の細胞株におけるcMOAT mRNAの発現を検討した。また同時に，ヒトcMOATに対するPolyclonal antibodyを作成し，免疫染色法にてcMOATの発現を検討した。シスプラチン感受性はMTT assayにて検討した。【結果】RT-PCR法では，P/CDP6でPC-3の2倍程度のcMOAT mRNAの発現増強がみられたが，各種癌の自然株においては一部の細胞をのぞいて低発現であった。免疫染色法では，P/CDP6で細胞質に強い発現が見られ，cMOAT mRNA高発現の一部の自然株でも，弱い染色がみられた。さらに，cMOAT発現とシスプラチン感受性との関連を検討したが，有意な相関はみられなかった。【結論】シスプラチン耐性株でcMOATはシスプラチン耐性に関与している可能性が示唆されたが，自然株における関与は明らかにはできなかった。

G-28 微小管の脱重合を促進するがん関連蛋白質オンコプロテイン18の肺がん細胞における発現と抗がん剤感受性

国立がんセンター研究所 薬効試験部

○西尾和人, 福岡和也, 福本久郎, 有岡仁, 岩本泰男,

白田実男, 友成章, 須波敏彦, 成清一郎, 鈴木俊宏, 西條長宏

オンコプロテイン18(op18)は白血球細胞の分化に関与する腫瘍関連蛋白質である。最近op18は微小管ダイナミクスに作用する可能性が報告された。我々はヒトop18のマルトース結合蛋白質との融合蛋白質(MBP-op18)を作成し，op18の微小管重合に対する作用を無細胞系で検討した。濁度法においてMBP-op18は重合に対する作用は示さなかったが，イオンキレートによる強制的脱重合を増強する傾向が認められた。ローダミンラベルチュブリンを用いた検討ではMBP-op18存在下で，重合チュブリン量の減少が認められた。微小管関連蛋白質リッチチュブリン存在下でMBP-op18をアミロースレジドで沈降させたところ，チュブリンが共沈され，チュブリンとの結合が示唆された。すなわちop18は微小管脱重合を促進する微小管関連蛋白質であることが示唆された。

肺がんにおけるop18 mRNAの発現をRT-PCRおよびノーザンプロットで検討した。ヒト肺がん細胞15株中14例でmRNAの発現を認めた。op18と抗がん剤感受性との関係を検討する目的でop18 cDNA 導入肺がん細胞株SBC-3/op18を樹立し，抗がん剤感受性をMTTアッセイで検討した。SBC-3/op18はパクリタキセルに対し感受性の変化を示さなかったが，ビンクリスチンに対し高感受性を示した。また，DNAヒストグラムの解析により，細胞周期のG2/M期の減少が認められた。ビンクリスチン接触による，SBC-3/op18のチュブリンの重合の程度はop18導入細胞で低下していた。以上により肺がんにおけるop18の発現はピンカアルカロイドの感受性を規定する可能性が示唆された。