

I-9 プラチナ製剤によるMRP3と γ -GCSH遺伝子の発現誘導

広島大学第二内科

○小栗鉄也, 磯部 威, 満田一博, 増田憲治, 駄賀晴子, 石川暢久, 藤高一慶, 横崎典哉, 石岡伸一

MRP3とMRP4およびheavy subunit of γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCSH)のプラチナ製剤耐性への関連を調べるために, 我々は肺癌および末梢血単核球(PMN)におけるこれら遺伝子の発現とプラチナ製剤曝露との関連をPT-PCR法を用いて検討した. 10例の進行期肺癌未治療症例においてcarboplatin (CBDCA)投与前, 投与後に上記遺伝子の発現を検討した結果, MRP3と γ -GCSH遺伝子はCBDCA投与後に発現誘導を認めたが, MRP4では認めなかった. 40例の肺癌剖検症例より得られた正常肺および肺癌組織それぞれ40検体において, プラチナ製剤曝露群と非曝露群において比較検討した結果, 両組織ともMRP3と γ -GCSH遺伝子はプラチナ製剤曝露群において高発現を示したが, MRP4では認めなかった. 以上の結果より, MRP3と γ -GCSH遺伝子はプラチナ製剤投与により発現誘導され, プラチナ製剤の細胞内代謝または耐性に関与していることが示唆された.

I-11 肺癌培養細胞株におけるCOX-2蛋白の発現の検討

金沢大学第三内科¹⁾, 厚生連高岡病院内科²⁾

○明さおり¹⁾, 笠原寿郎¹⁾, 木村英晴²⁾, 栗山政人¹⁾, 渡辺和良¹⁾, 明 茂治¹⁾, 安井正英¹⁾, 藤村政樹¹⁾, 中尾真二¹⁾

[背景]近年大腸癌組織において, COX-2の誘導が起こることが報告された. 肺癌の分野においても, 組織においてCOX-2の過剰発現が検出され, NSAIDの肺癌増殖抑制作用が報告されている.

[目的]肺癌培養細胞株における, COX-2蛋白の発現の検討と, 抗癌薬による変化, COX-2阻害薬の抗癌薬増強作用について検討する.

[対象と方法]肺小細胞癌株SBC-3, 肺扁平上皮癌株EBC-1を用いて定常状態, 抗癌薬作用後のCOX-2蛋白の発現をWestern blotting法により検討した. また, COX-2阻害薬を投与時の細胞生存曲線からIC50を求め, COX-2阻害薬の抗癌薬増強作用について検討した.

[結果]定常状態では, SBC-3, EBC-1の細胞株ともに, 軽度のCOX-2蛋白の発現を認めた. 抗癌薬を作用させることにより, COX-2蛋白の発現量の増加を認めた. COX-2阻害薬の抗癌薬増強作用についてもあわせて報告する.

I-10 各種抗癌剤による薬剤耐性遺伝子発現誘導 近畿大学医学部第四内科¹⁾, 国立がんセンター研究所薬効試験部²⁾

○吉田 誠¹⁾, 中川和彦¹⁾, 小宮武文¹⁾, 畑下恵理奈¹⁾, 森山あづさ¹⁾, 鶴谷純司¹⁾, 植島久雄¹⁾, 山本信之¹⁾, 西尾和人²⁾, 福岡正博¹⁾

(目的)各種抗癌剤耐性機構における薬剤耐性遺伝子の関連性を癌細胞株における各種薬剤耐性遺伝子発現誘導能を指標として検討した.(方法)細胞株はPC14, PC14/CDDPを, また接触薬剤としてはパクリタキセル, ADM, VP16, CDDP, CPT-11, SN38を使用した. GAPDH遺伝子発現をコントロールとしてMDR, MRP, MRP2, MRP5, SMRP, LRP遺伝子発現の経時的, 濃度依存的变化を各種遺伝子に特異的なTaqman probeを用いた定量的RT-PCR法(ABI Prism5700 Sequence Detection System)により検討した.(結果, 考察)定量性に関する基礎的検討では, Total RNAの濃度(40ngから5000ngまで)と各種遺伝子のPCR Productが一定濃度に達するまでのPCRサイクル数は良好な直線的相関関係を示した. ADMで接触させた場合, 2倍から3倍のMDR1遺伝子発現増加をPC14, およびPC14/CDDPの両方の細胞株において認めた. 一方, パクリタキセルとの接触により, 2倍から3倍のMRP5遺伝子発現増加が認められた. MRP5の基本的機能に付いては現在不明な点が多いが, パクリタキセルによりMRP5遺伝子のinductionがかかることからMRP5がパクリタキセルの耐性機構に関与していることが示唆された.

I-12 非小細胞肺癌における中心体異常と染色体不安定性

長崎大学第一外科

○近藤正道, 村岡昌司, 永安 武, 赤嶺晋治, 岡 忠之, 綾部公彦

(目的)非小細胞肺癌における中心体の数的, 形態的異常と染色体不安定性の関連を検討した.

(対象と方法)肺由来細胞株CCD-8Lu, NCI-H520, A549をthymidine-nocodazol法で同調培養し, S期とM期の中心体を γ -tubulin, pericentrinに対する抗体を用いて免疫蛍光染色し, 共焦点レーザー顕微鏡で観察した. また, 染色体11番, 17番セントロメアプローブを用いてFISHを施行した.

(結果)A549では中心体3個以上の出現頻度がCCD-8Lu, NCI-H520と比較して高くm期の2つの極の微小管核形成中心の容積比1.6以上, 及び娘細胞核の容積比1.4以上の不均等率はA549でそれぞれ38%, 28%と有意に多く, 微小管核形成中心の容積が大きい娘細胞(n=47)の93.5%で核容積も大きかった. 染色体17番のM期不均等分配はA549で40.5%と, NCI-H520の17.4%より有意に高く, G0期のextra modeの頻度は58%であった.

(結果)肺癌細胞の中心体異常は分裂期の微小管核形成中心の異常から染色体不均等分配を引き起こす事が示唆された.