

D-21 外科切除非小細胞肺癌に対する新規抗癌剤の抗癌剤感受性試験(CD-DST)と臨床応用

大阪府立成人病センター 第2外科¹⁾, 新田ゼラチン生物化学研究所²⁾

○東山聖彦¹⁾, 児玉 憲¹⁾, 横内秀起¹⁾, 高見康二¹⁾, 高野俊和²⁾, 南川和彦²⁾, 小林理運²⁾

【目的】外科切除非小細胞肺癌組織を用いた, *in vitro* 抗癌剤感受性試験(CD-DST)を開発し, 特にCDDPを用いた再発症例に対する化療への臨床的有用性を報告した(Oncol Report, 8: 279, 2001). そこで今回, 新規抗癌剤を用いたCD-DSTの新たな条件設定を行い, その*in vitro* 結果と臨床効果との相関を検討した. 【方法と対象】新規抗癌剤として, docetaxel(DOC), paclitaxel(PAC), vinorelbine(NAV), gemcitabine(GEM)を用い, CD-DST法による*in vitro* 感受性の測定を試みた. 抗癌剤濃度を, それぞれ, 0.1 μ g/ml, 1.0 μ g/ml, 0.05 μ g/ml, 0.6 μ g/mlとし, 接触時間は共に24hとした. T/C比が50%以下を, 感受性(+)と判定した. 対象は, 外科切除された肺癌組織(原発巣)28例(Ad:16, Sq:7, 他:5), 転移巣5例(Ad:4, 他:1, 肺:1, リンパ節:4). 【成績】DOCは24例中13例(54%), PACは20例中13例(65%), NAVは22例中7例(32%), GEMは20例中13例(65%)が, 感受性(+)と判定された. DOCとPACの感受性はお互いに相関を認めた. 非治療症例(胸膜炎:2), 転移再発症例(肺:1, リンパ節:3, 肝:1), に, NAVまたはGEMの単剤(一部CDDPを含む多剤併用)の化療を行なったが, NAVでは, 2例の感受性あり症例で1例がPR, 1例がNCであったが, 2例の感受性(-)症例は全てPDを示した. GEMでは, 3例の感受性(+)症例中1例がPR, 他はPDであった. 【まとめ】DOC, PAC, GEMのCD-DSTによる*in vitro* 感受性(+)症例の頻度は総じて高く, 特にGEMでは, 臨床効果との相関にも不一致がみられ, 今後の再検討が必要である. 一方, NAVは, 臨床効果との相関も何われ, *in vitro* 感受性試験の結果は, 臨床応用が可能であると考えられる.

D-23 肺気腫および気流閉塞の肺癌に対するリスクに関する症例対照研究

虎の門病院 呼吸器科¹⁾, メイヨークリニック 放射線科²⁾, メイヨークリニック 健康科学科³⁾, メイヨークリニック 呼吸器科⁴⁾

○岸 一馬¹⁾, Judd W. Gurney²⁾, Darrell R. Schroeder³⁾, Paul D. Scanlon⁴⁾, Stephen J. Swensen²⁾, James R. Jett⁴⁾

【目的】肺気腫および気流閉塞の肺癌に対するリスクを検討する.

【方法】1999年1月より12月に1520人がメイヨークリニックの低線量らせんCTによる肺癌検診に参加した. 検診の対象は, 年齢50才以上で20 pack-years以上の喫煙者である. 参加者は, 初回検診で, 胸部CT, スパイロメトリー, そして喀痰細胞診を行い, 以後, 年1回の検診を3年行う予定である. 2001年1月までに24例の肺癌が発見され, これを症例群とした. 次に, 肺癌のない参加者の中から, 肺癌症例に, 性, 年齢, 喫煙歴をマッチさせた対照を1:4の比率で無作為に選択した. CT装置はGeneral Electric社製HiSpeed Advantageで, 肺気腫は, 画像処理用プログラム(density mask)を用いて定量化し, 全肺野の相対的低吸収領域面積(%肺気腫)を算出した. Conditional logistic regression法を用いて, スパイロメトリーによる気流閉塞とCTによる%肺気腫の肺癌に対するリスクを解析し, オッズ比(OR)とその95%信頼区間(95%CI)を計算した.

【結果】肺癌のリスクは1秒率40%以下で, 80%以上と比較して, 優位に増加した(OR=9.7, 95%CI 1.6-57.3, p=0.012). 一秒率を連続変数とした場合, 一秒率が低くなるにつれて肺癌のリスクが高くなる傾向が示唆された(OR=1.2, 95%CI 1.0-1.6, p=0.066). %肺気腫と肺癌のリスクには有意な相関はなかった.

【結論】気流閉塞は肺癌のリスクであることが示唆された. しかし, CTにより算定された%肺気腫は肺癌のリスクとは関連しなかった.

D-22 ノボビオシンによる Breast Cancer Resistance Protein(BCRP)を介した耐性の克服

長崎胸部腫瘍研究グループ(NTOG)¹⁾, 長崎大学 医学部 第二内科²⁾, 長崎大学 臨床検査医学³⁾

○中富克己^{1,2)}, 川畑 茂^{1,2)}, 鶴谷純司^{1,2)}, 福田 実¹⁾, 福田 正明¹⁾, 木下明敏¹⁾, 早田 宏^{1,3)}, 岡三喜男^{1,2)}, 河野 茂^{1,2)}

【目的】BCRPはミトキサントロンやアドリアマイシン, カンプトテシン誘導体に対する耐性に寄与するABCトランスポーターである. ノボビオシンは細菌DNAジャイレースを阻害するクーママイシン系抗生剤で, アルキル化剤やトポイソメラーゼII阻害剤に対する耐性克服効果が報告されている. 今回我々はノボビオシンの耐性克服効果をBCRP発現耐性細胞において検討した. 【方法】BCRPを高発現するSN-38耐性ヒト小細胞肺癌株PC-6/SN2-5H2細胞を用い, ノボビオシンによる耐性克服効果をWST1法で測定した. ノボビオシン存在下でのトポテカン細胞内濃度をHPLCとフローサイトメトリーで測定した. ノボビオシンのBCRP阻害機序を解明するため, 膜小胞取り込み実験を行った. 【結果】ノボビオシン存在下で耐性株のミトキサントロン, カンプトテシン誘導体に対する感受性は約25倍上昇した. 耐性株の細胞内トポテカン濃度は有意に上昇し, 膜取り込み実験ではノボビオシンはトポテカンの取り込みを競合阻害した. 【結論と考察】ノボビオシンはBCRPによるトポテカンの細胞外排出を競合阻害することにより, その耐性克服効果を発揮することが推察された.

D-24 肺がんの遺伝的素因として cytochrome P450 系代謝酵素の解析

東京医科大学病院外科第一講座

○阿吾提伊地力斯, 中村治彦, 佐治 久, 小中千守, 加藤治文

【目的】タバコの煙中のBenzo[a]pyrene等はcytochrome P450で代謝され, 活性化DNA障害性中間代謝物diol epoxidesに変わり, DNAを障害して肺癌の発生に関与すると考えられている. 一方, diol epoxidesはglutathione S-transferase(GSTs)で不活性化された後で体外に排泄される. cytochrome P450とGSTsの活性化は遺伝子によって規定され, 前者の活性が高く, 後者の活性低いほど肺癌の発生に関与していると考えられる. 今回我々は肺癌患者における, 6種類のcytochrome P450の発現量を測定し, 喫煙と発癌における, これら酵素の役割について検討した. 【方法】術前または治療前に末梢血を採取し, 血液中有核細胞由来のRNAを抽出した(RNAqueousTM-Blood, Ambion). RT-PCRを行いcytochrome P450系酵素であるCYP1A1, CYP1A2, CYP2A6/7, CYP2D6, CYP2E1, CYP4B1の計6種類の酵素発現を測定した. 発現の認められた酵素についてはcompetitive RT-PCR法(Human Cytochrome P450 Competitive RT-PCR Set, TaKaRa Biomedicals)を用いて, その酵素の発現程度を半定量した. 上記酵素発現と臨床, 病理学的因子との関連について統計学的検討を行った. 【結果・考察】肺癌患者における血中有核細胞のCYP1A1, CYP4B1 mRNA発現は健常者に比べ有意に高かった. 一方, CYP2D6, CYP2E1の発現は健常者において肺癌患者より有意に高かった. 喫煙者に限定した検討では, 依然として血中CYP2D6, CYP2E1の発現は健常者において肺癌患者より有意に高く, 血中CYP2D6, CYP2E1の発現程度が喫煙と癌化に関与していると示唆される. 今回の検討では, 血中CYP1A2, CYP2A6/7 mRNAの発現は認められなかった.