

ワークショップ 7

分子標的薬剤による
肺癌治療**W7-2** 肺小細胞癌株に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 FR901228 の抗腫瘍効果

早田 宏^{1,2}・鶴谷 純司¹・土井 誠志¹・北崎 健¹
中富 克己¹・中村 洋一¹・岡 三喜男¹・河野 茂¹
¹長崎大学 医学部 第二内科；²長崎大学 医学部 臨床検査医学

【目的】ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬は、ヒストンのアセチル化によりクロマチン構造を変化させ、遺伝子転写の誘導または抑制に関わる。ヒストンのアセチル化は癌化とも関わっており、HDAC 阻害薬は新規分子標的薬として注目されているが、肺小細胞癌に対する効果はこれまで報告はない。今回、培養細胞株を用いて、その抗腫瘍効果を明らかにする。

【方法】肺小細胞癌株 H69, H526, H82 及び *etoposide*, *cis-platin*, *irinotecan* 各耐性株を用いて、HDAC 阻害薬 FR901228 (藤沢薬品工業より供与) の細胞増殖、アポトーシス、テロメラーゼ活性への影響を調べた。

【成績】5-10 nM FR901228 は、細胞周期の G₂M 期停止とアポトーシスを誘導し、小細胞癌株の増殖を抑制した。また、5-10 nM FR901228 は *hTERT* mRNA の発現を抑制し、引き続きテロメラーゼ活性を低下させた。この *hTERT* mRNA 抑制は細胞周期やアポトーシスよりも先行して認められた。さらに、FR901228 は、BCRP や MRP-1 薬剤排泄ポンプを発現した抗癌剤耐性株の増殖を抑制することが可能であり、*hTERT* mRNA やテロメラーゼ活性の抑制を親株と同様に生じさせた。

【結論】FR901228 は、抗癌剤耐性株を含む肺小細胞癌株のアポトーシスを誘導するとともに、抗テロメラーゼ作用を有していた。今回の基礎研究により、FR901228 は肺小細胞癌の治療薬として期待できる可能性が示唆された。

W7-1 Mechanistic basis for the modulation of apoptosis by proteasome inhibitor PS-341 in NSCLC cells.

瀧川奈義夫¹・田端 雅弘¹・片山 英樹¹・藤本 伸一¹・堀田 勝幸¹
藤原 慶一¹・木浦 勝行¹・上岡 博¹・谷本 光音¹・RamGanapathi²
¹岡山大学 医学部 第 2 内科；²クリーブランドクリニック 癌センター

Using the clinically active proteasome specific inhibitor, PS-341, we sought to characterize the signaling mechanisms regulating induction of apoptosis in NSCLC. The model system was a human NSCLC cell (NSCLC-3) transfected with dominant negative mutant IκBα (mIκBα). Following treatment with PS-341 (10-50nM) for ≥4h, apoptosis (19-30%) was apparent at 24 h with the activation of initiator caspase 9 as early as 12h. Apoptosis induced by PS-341 was similar in neo or mIκBα transfected NSCLC-3 cells. In subsequent experiments the interaction of PS-341 with topo I poison SN-38 was evaluated. Cells were treated with SN-38 (40-100nM) for 1h followed by PS-341 for 4h and subsequently analyzed for apoptosis and expression of the anti-apoptotic genes c-IAP2 or survivin by quantitative RT-PCR. Compared to treatment with SN-38 alone, exposure to 25nM PS-341 for 4h following SN-38 treatment resulted in a >2-fold enhancement of apoptosis in the neo or mIκBα cells. The treatment with PS-341 or SN-38 ± PS-341 did not alter the expression of c-IAP2, however, the expression of survivin was 2- to 3-fold lower in neo or mIκBα treated with SN-38 followed by PS-341 versus SN-38 alone. Results in neo or mIκBα transfected NSCLC-3 cells suggest: (a) apoptosis induced by PS-341 is not solely dependent on the inhibition of NF-κB; and (b) the ability of PS-341 to potentiate SN-38 induced apoptosis is correlated with the inhibition of the anti-apoptotic genes survivin.

W7-3 肺がん肺転移に対する新規血管標的薬 ZD6126 と抗がん剤の併用効果

後東 久嗣¹・矢野 聖二¹・中瀧恵実子¹・埴淵 昌毅¹・兼松 貴則¹
Blakey David C.²・曾根 三郎¹
¹徳島大学 医学部 分子制御内科；

²Cancer and Infection Bioscience Department, AstraZeneca, UK.

【目的】腫瘍血管を標的とした治療は、抗血管新生療法と血管標的療法に大別される。血管標的療法とは、既存の腫瘍血管を選択的に傷害することにより抗腫瘍効果を狙う分子標的治療法の一つである。我々はこれまでヒト肺腺がん細胞株である PC14PE6 細胞を用いて、新規血管標的薬 ZD6126 の単回投与が肺転移形成は抑制しないが既に形成された転移巣の出血壊死を誘導すること、腫瘍血管選択的にアポトーシスを誘導することを報告してきた。今回は、ZD6126 連続投与の肺腺がん肺転移に対する効果を検討するとともに、他の抗がん剤との併用効果を検討した。【方法】PC14PE6 細胞をヌードマウスに静注し、第 1 群 (コントロール群) と、第 2 群 (CDDP もしくは DOC を 14 日目に i.v.)、第 3 群 (ZD6126 を 15 日目より連日 100mg/kg i.p.)、第 4 群 (抗がん剤と ZD6126 の併用) に分け、35 日目に屠殺し肺転移結節数および肺重量を測定した。【結果】抗がん剤単独投与群においては、容量依存性に肺転移形成を抑制した。また、第 3 群においても有意な肺重量の減少が認められた。ZD6126 と DOC 併用群においては明らかな併用効果が認められなかったが、ZD6126 に CDDP を併用することにより単剤投与に比べて有意に肺重量が減少した。【考察】ZD6126 は、腫瘍血管内皮細胞をより選択的に障害することにより腫瘍血管を破綻させ抗腫瘍効果を発揮すると考えられ臨床試験が進められている。現在 CDDP との併用効果のメカニズムを *in vitro* において検討中である。