

**M-1** 肺癌切除標本を使った抗癌剤感受性試験の検討

佐々木正人・平井 誠也・田中 國義  
福井医科大学 第 2 外科

【目的】当科にて切除された肺癌症例の手術標本を用いて、6 種類の抗癌剤に対する感受性を検討した。【対象】2001 年 1 月から 2002 年 3 月までの肺癌の手術により採取した 60 例の新鮮標本に対し、CDDP, CBDCA, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Nabelbine の計 6 剤に対し、HDRA 法、SDI 法の 2 つの感受性試験を行いその有効性を比較、検討した。【結果】症例の病理病期は、IA 25 例、IB 18 例、IIB 4 例、IIIA 9 例、IIIB 4 例であった。抗癌剤で処理していない対照とする腫瘍細胞が増殖不良であった症例は、HDRA 法で 12 例(12/55, 22%)、SDI 法で 10 例(10/35, 28.6%)であった。HDRA 法では、1 剤も感受性を認めなかった例は 3 例、1 剤のみ認めたのが 7 例、2 剤 16 例、3 剤 11 例、4 剤 5 例、5 剤 1 例、6 剤すべてに感受性を認める症例は無かった。SDI 法では 1 剤も感受性を認めなかった例や 1 剤のみ認めた例はなく、2 剤 2 例、3 剤 3 例、4 剤 3 例、5 剤 6 例、6 剤すべてに感受性を認める標本は 4 例であった。薬剤別の感受性の結果は、HDRA 法では CDDP 72.1% (31/43)、CBDCA 82.5% (33/40)、Docetaxel 8.1% (3/37)、Paclitaxel 10% (4/40)、Gemcitabine、10% (2/20)、Nabelbine 62% (18/29)。SDI 法では CDDP 100% (16/16)、CBDCA 100% (16/16)、Docetaxel 56% (9/16)、Paclitaxel 38% (6/16)、Gemcitabine 13% (2/16)、Nabelbine 81% (13/16) であった。組織型では、腺癌と扁平上皮癌を比較すると、薬剤別、試験法別には有意差を認めなかった。【まとめ】この 2 法は、原発性肺癌の新鮮標本に対しては、判定可能率は高く、十分評価可能であり、SDI 法の方が感受性が良好にできる傾向であった。

**M-3** 肺腺癌における Vinorelbine, UFT 併用効果の基礎的検討

松本 慎吾・井岸 正・中本 成紀・安田 和人  
倉井 淳・牧野 晴彦・中西 啓文・重岡 靖  
榎田 豊・清水 英治  
鳥取大学 医学部 分子制御内科学

【背景】進行非小細胞肺癌に対しては新規抗癌剤も含め種々の併用化学療法が検討されているが、基礎的検討は必ずしも十分でない。我々は、ヒト肺腺癌培養細胞株を用いて Vinorelbine と 5-Fluorouracil (5-FU) の併用を行い、Vinorelbine 先行投与にて相乗効果が得られることを昨年の本会で発表した。今回、動物実験にて Vinorelbine, UFT の併用効果を検討したので報告する。

【方法】ヒト肺腺癌由来の培養細胞株 PC-14 を xenograft として用い、マウスの皮下に移植した。Vinorelbine は腹腔内、UFT は経口にて投与し、(1) Vinorelbine 単独 (day 1)、(2) UFT 単独 (day 1-7)、(3) Vinorelbine (day 1) + UFT (day 2-8)、(4) UFT (day 1-7) + Vinorelbine (day 8)、(5) control の 5 群 (各群 6 匹) で、腫瘍体積変化とマウスの生存期間を検討した。

【結果】Vinorelbine 先行投与後に UFT 投与した群で、有意に腫瘍増大の抑制と生存期間の延長を認めた。

【考察】*in vitro* 及び *in vivo* において、肺腺癌に対し Vinorelbine, 5-Fluorouracil 併用投与の有効性が示された。臨床肺腺癌の治療で Vinorelbine, UFT 併用療法は有効となる可能性が示唆された。

**M-2** Mutation and quantitative analysis of BCRP/MXR/ABCG2 gene in lung cancer cells and tumor tissues.

中富 克己・岡 三喜男・川畑 茂・鶴谷 純司・中村 洋一  
早田 宏・河野 茂  
長崎大学 医学部 第二内科

Breast cancer resistance protein (BCRP/MXR/ABCG2) of a half transporter protein is involved in resistance against mitoxantrone, and camptothecin derivatives of SN-38 and topotecan. There are two distinct cross-resistant phenotypes associated with resistant cancer cells overexpressing BCRP. It is of great interest to examine the association between amino acid alternations of BCRP and substrate specificity. Firstly, we examined BCRP mRNA expression in lung cancer cell lines and tissues using a semi-quantitative RT-PCR method. BCRP mRNA expression was detectable in 4/12 (33%) cell lines and approximately a half of 44 tumor tissues, however, the expression levels were relatively low but functional levels. Then, to find the alterations of BCRP, we performed the full BCRP cDNA sequences of these lung cancer cell lines and clinical samples, using a direct sequencing method. The mutation analyses were performed in human small-cell lung carcinoma PC-6 cells, SN-38-resistant PC-6/SN2-5 cell panels, and non-selected 4 lung cancer cell lines, and clinical samples (4 normal tissues and 5 tumor tissues). No mutations were found in non-selected lung cancer cell lines and clinical samples. PC-6/SN2-5 cell panels have an alteration at the amino acid sequence 141, but not 482 which was previously reported in other resistant cell lines. In conclusion, no mutations seem to be found in non-selected cancer cells and untreated lung tumor tissues. Now, we extensively perform mutation analyses in a number of lung tumor tissues and other human cancer tissues including hematologic malignancies.

**M-4** 肺癌細胞株に対する Clarithromycin (CAM) の抗腫瘍効果とアポトーシス感受性

及川 卓<sup>1</sup>・南部 静洋<sup>1</sup>・土原 千春<sup>1</sup>・中村佳津美<sup>1</sup>・井口 晶晴<sup>1</sup>  
戸部 勇保<sup>1</sup>・石垣 昌伸<sup>1</sup>・長内 和弘<sup>1</sup>・佐久間 勉<sup>2</sup>・梶 博久<sup>1</sup>  
高橋 敬治<sup>1</sup>・大谷 信夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 金沢医科大学 呼吸器内科；<sup>2</sup> 呼吸器外科

【目的】CAM は抗生物質としての作用、びまん性汎細気管支炎などの慢性下気道疾患に対する作用のみならず、最近肺癌に対する抗腫瘍効果についても注目されている。今回、肺癌細胞株を対象に CAM 単独及び既知の抗癌剤 (CDDP/VP-16) と CAM との併用による抗腫瘍効果について検討する。【方法】ヒト肺癌細胞株 (A549, LCSC)、マウス肺癌細胞株 (Lewis lung carcinoma/LL2) を対象に CAM (1, 5, 10, 50µg/ml) 単独及び CDDP 2.0µg/ml, VP-16 (0.5, 1.0, 2.0µg/ml) 併用時に経時的 (24, 48, 72, 90hr) な腫瘍細胞の増殖を評価するとともに、AnnexinV による CAM 及び抗癌剤によるアポトーシスの誘導を検討した (24 時間)。また肺癌細胞表面の Fas 受容体の発現誘導を抗 Fas 抗体 (DX-2) により FACScan で解析するとともに抗 Fas 抗体 (DX-2, 12.5µg/ml) 投与後のアポトーシス誘導も AnnexinV で検討した。【結果】CAM 単独では 50µg/ml から腫瘍の増殖抑制を認めたが、24 時間後のアポトーシスの誘導は軽度であった。CDDP/VP-16 と CAM との併用では VP-16 との併用で腫瘍の増殖抑制が増強され (VP-16 1.0µg/ml + CAM 50µg/ml, VP-16 2.0µg/ml + CAM 10µg/ml)、24 時間後にアポトーシスの誘導が認められた。CDDP では CAM による増強効果は認められなかった。【結論】CAM は単独でも腫瘍増殖抑制効果を認めるとともに既知の抗癌剤である VP-16 との併用ではさらに低濃度の CAM でも腫瘍の増殖を抑制することが可能であり、今後肺癌の化学療法時の併用療法として有用である。