

### P-430 再発進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの再投与症例の検討

寺嶋 応顕・池田 昌人・津谷あす香・金田 裕靖  
宮崎 昌樹・米阪 仁雄・佐藤 太郎・倉田 宝保  
田村 研二・野上 壽二・植島 久雄・中川 和彦  
福岡 正博

近畿大学医学部附属病院 腫瘍内科部門

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼを選択的に阻害する薬剤であり、進行非小細胞肺癌に対する新規の分子標的治療薬である。ゲフィチニブは再発進行非小細胞肺癌に対し、約18%の奏功率を示した。(IDEAL 1) 現時点において前治療でのゲフィチニブ投与歴のある再発進行非小細胞肺癌のゲフィチニブ再投与の有効性についてのevidenceはない。今回我々は当科で経験した、再発性不能非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの再投与症例3症例について検討した。症例は48歳女性, 72歳男性, 70歳男性の3症例。何れの症例もゲフィチニブ投与歴を含む前治療歴がある肺腺癌である。ゲフィチニブの投与は患者の希望により行われ、抗腫瘍効果が認められた。また肺臓炎等の重篤な副作用は認められなかった。このことは、ゲフィチニブ投与歴を含む前治療のある再発進行非小細胞肺癌に対してゲフィチニブの再投与も有効であることを示唆していると考えられている。

### P-432 非小細胞肺癌細胞株におけるビスフォスフォネート製剤の直接増殖抑制効果の評価と検討

越宗龍一郎・原 文壁・青江 基・大谷 裕・平見 有二  
花畑 哲郎・永広 格・佐野 由文・伊達 洋至・清水 信義  
岡山大学大学院 医歯学総合研究科 腫瘍・胸部外科

【目的】ビスフォスフォネート製剤 (以下BP剤) は破骨細胞のapoptosisを導くことが知られており悪性腫瘍の骨転移やそれに伴う高Ca血症の治療に使用されているが、BP剤がMyelomaや乳癌等において腫瘍に対する直接増殖抑制効果を示す報告がある。しかし肺癌細胞に対するBP剤の直接増殖抑制効果の検討はなく、今回我々は非小細胞肺癌細胞株においてBP剤 (パミドロネート) の直接増殖抑制効果の評価を行い検討をした。【方法】非小細胞肺癌8株 (腺癌6株: A549, HCC-H44, NCI-H23, NCI-H1299, NCI-H1819, NCI-H2009, 扁平上皮癌1株: NCI-H157, 扁平上皮癌・腺癌混合1株: NCI-H125) を使用し、各細胞に対しBP剤 (パミドロネート) を0-200 $\mu$ Mの濃度で投与した。72時間作用後、その細胞活性をMTTアッセイにて測定、また腫瘍細胞のapoptosisの誘導についてはコントロールとパミドロネート投与群とに分けフロー・サイトメトリーによる分析を行い検討した。【結果】MTTアッセイの吸光度より算出したパミドロネートの50%腫瘍発育阻止濃度 (IC50) は3.2-47.2 $\mu$ Mの範囲内であり、増殖抑制曲線に多少の差はみられるものの癌細胞に対する直接増殖抑制効果は濃度依存性に認められた。フロー・サイトメトリーにてコントロール群ではapoptosisはほぼ確認することができなかったが、パミドロネート投与群は濃度依存的にapoptosisの比率が高くなり、非小細胞肺癌においてパミドロネートによるapoptosisが誘導され腫瘍に対する直接増殖抑制効果を確認した。【考察】BP剤 (パミドロネート) は非小細胞肺癌に対しapoptosisを誘導し、直接腫瘍増殖抑制効果をもたらすと考えられる。現在、インカドロン・ミノドロネート等の新しいBP剤についても肺癌細胞株で検討を重ね、さらにBP剤による非小細胞肺癌のapoptosisはRasを中心とするcell cycleが関与して誘導されると考え、その解明も現在検討中である。

### P-431 肺小細胞癌株におけるヒストンデアセチラーゼ阻害薬FR901228のアポトーシス誘導効果

土井 誠志<sup>1</sup>・早田 宏<sup>2</sup>・鶴谷 純司<sup>1</sup>・北崎 健<sup>1</sup>  
中村 洋一<sup>1</sup>・岡 三喜男<sup>1</sup>・河野 茂<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学 医学部 第2内科; <sup>2</sup>長崎大学大学院 病態解析診断学

【目的】ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害薬は、近年、注目されている新規分子標的薬の一つである。その作用機序はヒストンの脱アセチル化を阻害することによりクロマチン構造を変化させ、遺伝子発現を調節すると考えられている。HDAC阻害薬FR901228は、悪性リンパ腫および固形癌に対して米国で臨床試験が進行中の薬剤である。我々は昨年の本学会ワークショップにて、FR901228が小細胞肺癌株で細胞増殖抑制とテロメラーゼ阻害作用を示すことを報告した。今回さらに、FR901228の小細胞癌株でのアポトーシス誘導の経路について検討を行った。【方法】小細胞肺癌株の細胞増殖はWST-1 assayで、アポトーシスはflow cytometry, DNAラダーで評価した。Bcl-2, Bcl-xL, Baxの発現をRT-PCRおよびWestern blot法で、カスパーゼ3, 8, 9活性はcolorimetric assayで検討した。【結果】FR901228は、肺小細胞癌株に対して濃度依存性に増殖抑制効果を示した。Sub-G1期の増加、DNA断片化がみられ、抗腫瘍効果はアポトーシスによるものであった。FR901228投与後、カスパーゼ3活性は5.4-7.3倍に、カスパーゼ9活性は8.1-10.4倍に上昇したが、カスパーゼ8活性は1.4-2.5倍と軽度の上昇であった。Z-DEVD-fmkの併用にてカスパーゼ3を阻害するとFR901228の細胞増殖抑制効果は軽減した。さらに、FR901228はBcl-2, Bcl-xLのm-RNAおよび蛋白発現を抑制した。【結論】FR901228は小細胞肺癌株に対してアポトーシス誘導し、その機序はミトコンドリアを経由したカスパーゼ依存性であることが示唆された。

### P-433 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤Erlotinibの臨床第1相試験

藤阪 保仁・山田 康秀・山本 昇・堀池 篤  
高山 京子・坂本 照美・田村 友秀  
国立がんセンター中央病院 内科

【目的】Erlotinibは上皮成長因子受容体チロシンキナーゼを選択的に阻害する経口抗悪性腫瘍薬である。固形癌患者を対象としてErlotinibの連日経口投与時の安全性・毒性及び薬物動態を評価し、推奨用量を決定する臨床第1相試験を実施した。【方法】Erlotinibは1日1回朝食前連日内服とし、投与量は海外試験を参考に50 (3例), 100 (6例), 150 (6例) mg/日の3用量とした。【結果】登録15例の内訳は、男/女: 11/4, 年齢中央値57歳、非小細胞肺癌11例、大腸癌3例、頭頸部癌1例であった。投与開始30日間の主な薬物有害反応は、Gr. 1/2の皮疹 (40/47%), Gr. 1の下痢 (53%), Gr. 1/2のAST・ALT上昇 (40/0%・33/13%)であった。100 mg/日の投与を受けた非小細胞肺癌1例が間質性肺炎・原病増悪によって死亡したが、その他Gr. 3/4の有害反応は認めなかった。評価可能な非小細胞肺癌9例における抗腫瘍効果はPR4, SD4, PD1例であった。薬物動態解析では、Cmaxにおいて3用量群間で線形性を認めたが、AUCではバラツキが大きく明らかな線形性の確認は困難であった。【結論】本試験では海外での推奨用量である150 mg/日までの忍容性を確認できた。