

P11-40 分子標的薬 Gefitinib (Iressa™) が細胞膜糖蛋白 P-glycoprotein に与える影響

北崎 健¹・岡 三喜男²・早田 宏¹・土井 誠志¹・
中野 浩文¹・中村 洋一¹・河野 茂¹
¹長崎大学 医学部 第二内科；²川崎医科大学 呼吸器内科

目的：分子標的薬 Gefitinib (イレッサ) は単剤にて非小細胞肺癌に適応がある上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。一方、ATP 依存性の薬剤排出トランスポーターである P-glycoprotein (P-gp) は各種薬剤を細胞外に排出し、細胞内濃度を低下させ、薬剤耐性に関わる膜蛋白である。方法：パクリタキセル、アドリアマイシンにてそれぞれ選択し P-gp を発現させた小細胞肺癌株 PC-6/PTX, 乳癌細胞株 MCF-7/ADR を用いた。P-gp 発現は RT-PCR, Western blot にて確認し、薬剤感受性、薬剤排出能はそれぞれ WST-1 assay, flow-cytometry を行って評価した。P-gp-ATPase 活性はヒト P-gp 導入膜を用い測定した。結果：P-gp 発現株とその親株間にて、Gefitinib 感受性には差がなかった。しかしながら、Gefitinib は P-gp 発現株において P-gp の基質であるパクリタキセル、ドセタキセルの耐性を濃度依存性に戻した。また、Gefitinib は P-gp の基質である Rhodamine-123 の細胞内濃度を濃度依存性に上昇させ、P-gp-ATPase 活性を臨床到達可能濃度にて上昇させた。結論：今回の実験にて、Gefitinib は P-gp にて輸送されないものの、P-gp に直接作用しその機能を阻害すると考えられる。Gefitinib が P-gp による薬剤耐性を戻すことにより、臨床における P-gp 発現腫瘍に対するさらなる効果が期待される。

P11-41 ヒト肺癌株移植マウスモデルにおけるゲフィチニブと各種抗癌剤との併用効果と分子生物学的差異の検討

寺嶋 応顕・田村 研治・宮崎 昌樹・佐藤 太郎・
倉田 宝保・野上 壽二・中川 和彦・福岡 正博
近畿大学 医学部 腫瘍内科

ゲフィチニブは選択的 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であり、再発非小細胞肺癌を対象とした第 II 相試験では、約 12—18% の奏効率を示した。進行非小細胞肺癌の初回治療において、標準的治療 (プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法) にゲフィチニブを追加することは生存期間の延長に寄与しなかった。ゲフィチニブと各種抗癌剤との併用において、効果を期待できる集団を分子生物学的に特定することは極めて重要である。最近、ゲフィチニブの効果を予測する EGFR の somatic mutation が報告され注目されている。この遺伝子変化と EGFR の発現やそのリン酸化、あるいは 2 量体を形成する HER2 の発現やそのリン酸化などとの相関に関してはあまり報告がない。また、in vitro においては、ゲフィチニブ単剤の効果と、抗癌剤との併用時の相乗効果は必ずしも一致せず、これらに関して in vivo での検討は少ない。我々は、ヒト肺癌株移植マウスモデルを用いて、ゲフィチニブといくつかの抗癌剤 (ビノレルビン, TS1, COX-2 阻害剤) の併用療法における抗腫瘍効果と毒性について検討した。ビノレルビンの関しては、7 種類の肺癌細胞 (PC-9, H292, H226, H596, H460, H1299, PC14) をマウスの皮下に移植し、それぞれゲフィチニブ 100mg/kg を 5 日間/週×2 週経口投与、ビノレルビン 8.1 mg/kg, 又は 16.2mg/kg を 1 日目及び 8 日目に尾静脈投与、あるいはこれらの併用をおこなった。TS1 に関しては、ゲフィチニブは同様、TS1 7mg/body, 又は 15mg/body を 14 日間連続投与、あるいはこれらの併用をおこなった。ゲフィチニブとビノレルビンの併用では 4 つの細胞株 (PC9, H292, H226, H596) でビノレルビン単剤治療と比較して有意な相乗効果を認めた。血液毒性においては、相乗効果の得られた PC9 で白血球減少を認めた。又、これら in vivo における 2 剤の相乗効果とそれぞれの細胞株におけるビノレルビン単剤、ゲフィチニブ単剤の in vitro の感受性との間には関連性は認められなかった。相乗効果を認めた PC-9, H292, H596, H226 ではリン酸化型 HER1, HER2 が強発現していたのに対し、相乗効果を認めなかった H460, H1299, PC14 ではリン酸化型 HER1, HER2 が低発現であった。TS1 に関しては、PC9 で有意な相乗効果を認めた。細胞株における somatic mutation を検討したところ、少なくとも PC-9, PC14 に 15bp の deletion を認めた。本学会では、さらに COX-2 阻害剤との併用の結果や、mutation の情報について報告する。