

E-29 抗癌剤による細胞死とエンドヌクレアーゼの関与

国立がんセンター研究所薬効試験部

O久保幸代、吉田光二、西尾和人、大森亨、西條長宏

癌細胞が抗癌剤を含む様々なストレスにより死んでいく過程の一つとしてアポトーシスがある。この現象はDNA fragmentationとして認められる。これは細胞が生きて行くための必要条件を失い、細胞死の選択をせざるを得ない際、細胞自身が内在的にもつエンドヌクレアーゼの作用により起こる現象と考えられている。我々は小細胞肺癌N231においてVP-16により誘導されるDNA fragmentationについて検討した。N231を80 μ g/ml VP-16で3hr接触後、VP-16非存在下の培養液中で培養した。薬剤接触後、約48hr後には60%以上の細胞がTrypan blue染色にて死細胞であることが確認された。DNA fragmentationも顕著に認められた。DNA fragmentationは180bpヌクレオソム単位でのDNA切断でエンドヌクレアーゼの活性化によると考えられる。肺癌細胞株におけるこの酵素活性および特性を知る目的で細胞核より0.35M NaClにてエンドヌクレアーゼ酵素分画を抽出した。一方、¹⁴C-ThdラベルしたDNAを酵素反応の基質とし酵素活性を測定した。Ca⁺⁺およびMg⁺⁺非存在下の反応条件ではこの酵素の活性は認められず、またCa⁺⁺-Mg⁺⁺依存性エンドヌクレアーゼの阻害剤であるZnSO₄の添加により抑制された。以上の事よりこの酵素がCa⁺⁺-Mg⁺⁺依存性エンドヌクレアーゼである事が示唆された。現在この酵素と抗癌剤感受性との関連を検討中である。

E-31 ヒト肺小細胞癌etoposide耐性株、cisplatin耐性株に対するCPT-11とtopotecanの抗腫瘍効果の検討

岡山大学第2内科

O近森正和、大熨泰亮、上岡 博、木浦勝行、田端雅弘、柴山卓夫、瀧川奈義夫、木村郁郎

目的：etoposide(ETP)とcisplatin(CDDP)は現在肺小細胞癌(SCLC)に対して最も有効な薬剤であり、SCLCの治療成績の向上には、両薬剤に対する耐性の克服が必須である。そこで当科で樹立したETP耐性株、CDDP耐性株に対するCPT-11とtopotecanの抗腫瘍効果を検討した。

方法：ヒト肺小細胞癌(SCLC)株SBC-3とそのETPに対して52.1倍の耐性を示すETP耐性株SBC-3/ETP、CDDPに対して46.2倍の耐性を示すCDDP耐性株SBC-3/CDDPを使用し、MTT assayによりSN38(CPT-11の活性代謝体)およびtopotecanの50%抑制濃度(IC50)を求めた。

結果：SBC-3、SBC-3/ETP、SBC-3/CDDPに対するSN38のIC50値はそれぞれ0.53nM、1.70nM、2.47nMであり、SBC-3/ETP、SBC-3/CDDPに対する相対耐性度は3.2、4.6倍、topotecanのIC50値は3.32nM、5.92nM、9.33nMであり、相対耐性度は1.8、2.8倍であった。

考案：SN38、topotecanのETP耐性株、CDDP耐性株に対する相対耐性度はETP、CDDPに比べて低く、ETP、CDDPに耐性となったSCLCに対してもある程度効果が期待できると思われる。

E-30 肺癌培養細胞株に対するCPT-11と放射線の併用効果についての検討名古屋大学第一内科¹、名古屋第一赤十字病院呼吸器科²O渡辺 篤¹、長谷川好規¹、坂 英雄¹、小笠原智彦¹、桐岡智二¹、中尾彰宏¹、野村史郎²、下方 薫¹

【目的】CPT-11はDNA topoisomerase Iの阻害剤であり、種々の腫瘍に対してその効果が期待されている。今回ヒト肺癌培養細胞株に対してCPT-11と放射線照射の併用効果について検討した。

【方法】JCRBより分与された肺癌培養細胞株、A549、RERF-LC-MS(以上adenocarcinoma)、RERF-LC-MA(small cell carcinoma)を標的細胞として用いた。2x10³個/wellの細胞を96穴平底プレートに撒き24時間培養後、CPT-11を加え、さらに37℃、5%CO₂存在下で5-7日間培養した。放射線照射は薬剤添加前もしくは添加後に行った。抗腫瘍効果の測定はMTT assayを用いた。併用効果についてはisobologramを用いて解析した。

【結果】A549細胞株を除く肺腺癌および小細胞癌株においてCPT-11と放射線照射は相加効果を示した。A549細胞株は両者に対し抵抗性を示し、その併用効果は相加効果以下であった。

【結論】今回の肺癌細胞株を用いたin vitroの研究ではCPT-11と放射線照射の併用は期待されたほどの抗腫瘍効果をもたらさなかった。両者のDNA障害に対する生物活性を考慮すると照射時期を含めてさらに検討を要するものと考えられる。

E-32 肺癌治療におけるQOLの臨床的検討

大垣市民病院呼吸器科 O進藤 丈、原 通広

目的：非小細胞性肺癌の治療においてその大半が進行期のため、化学療法を持つ役割は大きい。しかし化学療法がBEST SUPPORTIVE THERAPYに比し有効か否かに関しては依然結論が得られていない。今回われわれは初回の治療法別にquality of lifeに関して在宅期間を指標に検討を加えた。

対象と方法：当科にて診断した非小細胞性肺癌患者136例(男女比105:31)を対象とした。初回治療法別に4群に分け(無治療群(無)13例、化療群(化)69例、手術施行群(手)34例、放射線照射群(放)20例)全観察期間・総入院期間・在宅率他に関して検討を加えた。

結果：年齢は無77±9才、化65±10才、手65±7才、放射線群73±10才と無治療群、放射線群で高齢であった。平均生存期間は無196日、化298日、手1178日、放283日。無治療群に対し平均生存期間で有意差を認めたのは手術群であった。全観察期間は無148±166日、化222±176日、手420±368日、放250±216日と手術群と無治療群の間で有意差が認められた。総入院期間と在宅期間はそれぞれ、無46±31日・104±154日、化115±74日・112±144日、手80±43日・340±379日、放111±53日・143±196日であった。

結論：初回化療群は初回無治療群に比し平均生存期間は長い傾向を示したが、入院期間が有意に長く、在宅期間では有意の差を認めなかった。