

E-5 多施設共同前向き研究による補正カルバート式の妥当性検証

名古屋大学医学部第1内科¹⁾, 国立名古屋病院呼吸器科²⁾, 名古屋第一赤十字病院呼吸器科³⁾, 名古屋掖済会病院呼吸器科⁴⁾, 安城厚生病院呼吸器科⁵⁾, 名古屋大学予防医療部⁶⁾

○伊藤源士¹⁾, 北川智余恵¹⁾, 坂 英雄²⁾, 酒井秀造³⁾, 山本雅史⁴⁾, 渡辺 篤⁵⁾, 長谷川好規¹⁾, 安藤昌彦¹⁾, 下方 薫⁶⁾

【背景】現在我が国の大多数の施設では, クレアチニン濃度の測定にあたり酵素法による正確な値が使用されている。しかしカルボプラチン投与量を計算する場合には, この正確なクレアチニン濃度を用いることにより逆にカルボプラチンの投与量が過大に計算される危険性が生じることを, 以前我々は単施設での研究結果をもとに発表した。【目的】カルボプラチン投与量適正化のため我々が提案した, 補正血清クレアチニン値を用いたカルバート式: $\text{カルボプラチン投与量 (mg)} = \text{目標 AUC} \times \left[\frac{\text{尿量 (dl/min)} \times \text{尿中 Cr (mg/dl)}}{\text{血清 Cr (mg/dl)} + 0.2 \text{ (mg/dl)}} \right] + 25$ の妥当性を, 多施設共同前向き研究により検証する。【方法】参加5施設において補正カルバート式を用いてカルボプラチン投与を受けた55人の進行癌患者を対象に, MPE, RMSEを指標として妥当性を評価した。【結果】カルボプラチンクリアランス予測値は補正により改善し(MPE: 24.9±4.9%→2.9±3.4%, RMSE: 36.1%→24.7%), その改善傾向は全施設において認められた。また Chatelut の式によるカルボプラチンクリアランス予測値をレトロスペクティブに算出したところ実測値を大幅に上回り過量投与につながる危険が考えられ, やはり補正を行うことによりカルボプラチンクリアランス予測の改善がみられた(MPE: 39.3±6.9%→8.9±4.0%, RMSE: 50.9%→29.6%)。【結語】カルボプラチンを投与する際には, その施設におけるクレアチニン測定法をあらかじめ把握し, 酵素法の場合は血清クレアチニン測定値に0.2mg/dLを加えた補正值を用いて投与量を算出することが投与量適正化に有用である。

E-7 肺癌縦隔リンパ節転移における activator protein-1 (AP-1) 活性について

富山医科薬科大学 第一外科¹⁾, 富山医科薬科大学 和漢薬研究所 病態生化学部門²⁾

○一木克之¹⁾, 土岐善紀¹⁾, 原 祐郁¹⁾, 三崎拓郎¹⁾, 済木育夫²⁾

【目的】肺癌患者の予後を規定する最も重要な因子の一つとして縦隔リンパ節転移がある。肺癌において, 様々な転移関連分子の転写因子の一つである activator protein-1 (AP-1) の過剰発現と縦隔リンパ節への転移が相関しているという報告がある。そこで今回, 以前我々の報告した肺癌同所再建-縦隔リンパ節転移モデルを用いて, 縦隔リンパ節転移と AP-1 過剰発現について検討した。【方法と結果】Matrigel を含む細胞浮遊液とした Lewis 肺癌細胞 (LLC) を, C57BL/6 マウスの左肩甲骨下に約 5mm の皮切を加え, 左肺に同所移植を行った。移植後 15 日目にマウスを犠牲死させ, 縦隔リンパ節に転移した腫瘍を回収した。in vitro にて継代し, 再びマウスに同所移植を行い, 縦隔リンパ節に転移した腫瘍を回収するという方法を計 2 回繰り返して, LLC 高転移株 (LLC-MLN) を作製した。こうして得られた LLC-MLN 細胞と original の LLC 細胞をそれぞれマウスに同所移植を行い, 移植後 15 日目にマウスを犠牲死させ, 移植腫瘍および縦隔リンパ節転移腫瘍の重量を測定し, 比較を行った。その結果, LLC-MLN 細胞を移植したマウスにおいて有意に縦隔リンパ節の腫瘍の増大を認めた ($p < 0.001$)。in vitro において, LLC-MLN 細胞の AP-1 は original の LLC 細胞と比較し有意に過剰発現していた ($p < 0.01$)。また基底膜への浸潤についても検討した結果, LLC-MLN 細胞の基底膜への浸潤能は有意に上昇していた ($p < 0.001$)。【結語】LLC-MLN は original の LLC と比較し, AP-1 を高発現しており, 縦隔リンパ節への転移能が亢進していることを確認した。以上のことから, AP-1 過剰発現と縦隔リンパ節転移は相関しており, AP-1 活性の阻害が肺癌の縦隔リンパ節転移抑制につながることを示唆された。

E-6 非小細胞肺癌における p27Kip1 と Jab1 の関連性 国立療養所道北病院 呼吸器科

○佐藤和恵, 高橋政明, 武田昭範, 西垣 豊, 藤内 智, 藤田結花, 山崎泰宏, 松本博之, 藤兼俊明, 清水哲雄

p27^{Kip1} は細胞増殖に対して抑制性に働く蛋白質であり, その機能低下は癌の悪性度と関連することが報告されている。Jab1 は p27^{Kip1} 上の Jab1 結合部位に結合することにより, p27^{Kip1} の核から細胞質への輸送を促し, p27^{Kip1} の安定性を低下させるといわれている。今回, われわれは, 非小細胞肺癌における p27^{Kip1} と Jab1 の発現の関連性について検討した。【目的】非小細胞肺癌における p27^{Kip1} の発現低下と Jab1 の発現の関連性について明らかにする。

【方法】当院で切除された 52 例の非小細胞肺癌切除例を対象として, p27^{Kip1}, Jab1 の発現を免疫組織学的に検討した。抗 p27^{Kip1} モノクローナル抗体 (Transduction Laboratories, Lexington, KY, USA, 1/40 希釈), 抗 Jab1 ポリクローナル抗体 (Santa Cruz, U.S.A, 1/250 希釈) を 1 次抗体として, それぞれ Envision plus, LSAB kit を用いて染色した。染色結果は, p27^{Kip1} については癌細胞の核が 50% 以上染色された場合を (+), 50% 未満の場合を (-) とし, Jab1 については癌細胞の細胞質の 50% 以上が染色されている場合を陽性とそれぞれ判定した。【成績】対象症例の病理病期は I 期 31 例, II 期 3 例, III 期 16 例, IV 期 2 例であった。Jab1 の標識率は 0~100% であり, 平均 54.8% であった。29 例が (+), 23 例が (-) と判定された。男性は 42 例中 21 例が (+), 女性は 10 例中 8 例が (+) であった ($p = 0.086$)。また, 腺癌 13 例中 8 例が (+), 扁平上皮癌 26 例中 12 例が (+), 大細胞癌 13 例中 9 例が (+) であり, 組織型との間には関連性がなかった ($p = 0.349$)。T 因子, N 因子, 病理病期とは有意な関連性がなかった。p27^{Kip1} の標識率は 0~93.2% であり, 平均 49.8% であった。30 例が p27^{Kip1} 蛋白高発現群, 22 例が低発現群であった。Jab1 の標識率と p27^{Kip1} の標識率との間には有意な負の相関が認められた ($p = 0.017$)。【結論】非小細胞肺癌においても, Jab1 が p27^{Kip1} の発現低下に関与していることが示唆された。

E-8 各種肺癌における transformation-related protein-オステオポンチン (OPN) の発現に関する検討

順天堂大学医学部呼吸器内科¹⁾, 神奈川県立がんセンター呼吸器科²⁾, 神奈川県立がんセンター病理³⁾, 国立がんセンター研究所薬効試験部⁴⁾

○高橋和久¹⁾, 張 錦¹⁾, 高橋史行¹⁾, 清水一枝¹⁾, 前田佳代¹⁾, 尾下文浩²⁾, 亀田陽一³⁾, 西尾和人⁴⁾, 福地義之助¹⁾

【目的】オステオポンチン (OPN) は Proto-oncogene である H-Ras で正常細胞を transformation すると誘導される分泌型リン酸化糖蛋白であるが, 肺癌における同糖蛋白の発現の意義については明らかでない。そこで, 今回我々は各種肺癌組織における OPN の発現および Ras との関連性について検討した。【材料と方法】手術あるいは気管支鏡的に採取された肺癌組織 (扁平上皮癌 (SQ): 16 例, 腺癌 (AD): 24 例, 小細胞癌 (SC): 18 例) を対象に OPN の発現, さらに OPN と Ras-p21 の発現の関連性を ABC 法を用いた免疫組織染色で検討した。また, 非小細胞肺癌の細胞株である H322, HL460 と小細胞肺癌細胞株である H69 を用いて OPN の発現を Western blot と Northern blot で検討した。【結果】OPN の陽性率は AD 41.6%, SQ 75%, SC 16% と, 非小細胞肺癌, 特に SQ で強い発現を認めた。また, SQ では OPN は Ras と共発現していたが, AD と SC では両者に関連性を認めなかった。また, OPN の発現は蛋白, mRNA とともに H322, HL460 で確認されたが, H69 では認めなかった。【考案】OPN は小細胞肺癌に比較して非小細胞肺癌で強い発現を認めた。非小細胞肺癌のなかでも SQ において OPN は Ras と共発現していたことから, OPN は SQ の発癌に関与することが示唆された。一方, AD における OPN の発現は SQ とは別の生物学意義があると考えられた。