

85 Taxol前処理によるCDDP耐性克服の試み

自衛隊中央病院

山本謙二, 堀江 稔, 佐伯 光, 安部正雄

【目的】Taxolはシスプラチン(CDDP)に耐性を示す卵巣癌症例にも有効性を示すことが報告されている。そこで今回ヒト卵巣癌細胞株とそのCDDP耐性誘導株を用いてTaxolとの交差耐性について調べた。さらにこれらに対しTaxol耐性を誘導し、この誘導株と親株とでCDDPによる細胞増殖抑制効果を比較し、Taxol処理後のCDDP耐性克服の可能性についても検討した。【方法】用いた細胞は漿液性嚢胞腺癌由来のKFr28とこれより誘導したCDDP耐性KFr13、及び両者より誘導したTaxol耐性KFr28Tx、KFr13Txの4細胞株である。KFr13は0.01($\mu\text{g}/\text{ml}$)濃度より始め最終的には1($\mu\text{g}/\text{ml}$)濃度のCDDPに接触させて誘導し、KFr28Tx、KFr13Txは0.4(nM)より始め最終濃度3.2(nM)のTaxolに接触させて誘導した。細胞増殖抑制効果は24時間培養後5日間の薬剤接触の後クリスタルバイオレット法により測定した。【成績】KFr13はKFr28に対して2.7倍CDDP耐性を示し、CDDPのIC50ではKFr28TxはKFr28の0.6倍、KFr13TxとKFr13ではほぼ同じであった。またTaxolの各細胞に対するIC50はKFr13はKFr28の0.3倍、KFr13TxはKFr13の1.6倍、KFr28TxとKFr28ではほぼ同じであった。Taxol接触濃度が低かった為かKFr28Tx、KFr13TxはTaxol処理程度に終わったもののKFr28TxにおいてはCDDPの感受性は親株に比べ1.6倍上昇していることがわかった。【結論】TaxolはCDDP耐性卵巣癌細胞株に対し、その親株に比べより強い抗腫瘍効果を示すことが確認された。またTaxol処理後の細胞においては親株に比べCDDP感受性より増強することが示唆された。尚、Taxol耐性細胞のCDDP感受性、CDDP耐性細胞のTaxol処理後の耐性克服の可能性については現在検討中である。

86 ヒト卵巣癌細胞におけるシスプラチン耐性因子の変動とその解析

防衛医大

石井賢治, 菊池義公, 戸出健彦, 平田純子, 喜多恒和, 工藤一弥, 平松久和, 片岡良孝, 永田一郎

【目的】ヒト卵巣癌細胞におけるシスプラチン(CDDP)耐性のメカニズムについて種々の角度から検討を加え、耐性解除の可能性について検討した。【方法】使用した細胞は卵巣漿液性嚢胞腺癌由来のKF細胞、卵巣未分化癌由来のTYK細胞およびそれらのCDDP獲得耐性株であるKFra, TYK/R細胞とCDDP自然耐性株である卵巣明細胞癌由来のKK細胞および卵巣漿液性嚢胞腺癌由来のMH細胞である。CDDP非接触時の各細胞からRNAを抽出し、プローブとしてtopoisomerases I, II (topo I, II), γ -glutamylcystein synthetase (γ -GCS), glutathione S-transferase π , human metallothioneinを用いてnorthern blottingを行なった。また、細胞内glutathione (GSH)量, nuclear mutant p53 protein, EGF receptor量, cytosoleおよびmembraneにおけるPKC活性について測定した。さらにCDDP接触時の細胞内CDDP取り込み量, GSH量や前述した各因子のmRNAレベルでの変化について検討した。【成績】獲得耐性株(KFra, TYK/R)ではCDDP耐性を規定する因子としてCDDP取り込みの低下, γ -GCSのmRNA発現の増強, mutant p53 proteinの発現が共通していた。自然耐性株(KK, MH)では、細胞内GSH量, EGF receptor量の増加, mutant p53 proteinの発現, γ -GCS, topo IIのmRNA発現の増強が共通しており、特にCDDP接触時に細胞内GSH量の増加が誘導されることが特徴的であった。【結論】CDDP耐性は多様な因子が組み合わさっているものと考えられたが、獲得耐性と自然耐性では、そのメカニズムは異なるものと推定された。したがって、耐性解除のためには各因子の解析を基にした症例の個別化が必要と思われた。