

297 P糖蛋白発現子宮体癌細胞における
プロゲステロンの耐性獲得阻止効果

北里大

立岡和弘, 秦 宏樹, 浜野美恵子, 戸賀崎義明,
辻井 篤, 蔵本博行, 西島正博

〔目的〕婦人科悪性腫瘍に対する化学療法の効果はCDDPの出現により著しく改善された一方で、腫瘍の抗癌剤に対する耐性獲得が長期予後の改善に大きな障害となっている。多剤耐性遺伝子MDR1がコードするP糖蛋白は細胞膜における各種抗癌剤の排泄ポンプとして作用するが、この蛋白の発現が薬剤耐性の一指標とされている。そこで本研究ではホルモン依存性腫瘍である子宮体癌細胞において抗癌剤とプロゲステロンを単独あるいは併用投与した場合、P糖蛋白の発現がどのように変動するかについて検討した。

〔方法〕高分化型腺癌由来の子宮体癌細胞株Ishikawa株をヌードマウスに移植し、その転移腹水中より得られた亜株であるmE11-F株はP糖蛋白を強発現している。この細胞株を1%DCC処理牛胎児血清加Bio Rich-1培地(Phenol Red free)で培養し、72時間Progesterone(P) 10^{-5} ~ 10^{-8} M, Vincristine(VCR) 0.01 μ g/ml添加した後、P糖蛋白の発現量をWestern Blotting解析した。

〔成績〕P糖蛋白発現量はP単独投与により、濃度依存性に減少し、その至適濃度は 10^{-7} Mであった。VCR単独投与ではP糖蛋白発現量は無添加対照に比して増加したが、PおよびVCRの併用投与ではVCR単独投与に比較して、P糖蛋白の発現量は低く、VCRに対する抗癌剤耐性機構発現がPによって抑制された。

〔結論〕進行癌・再発癌など予後不良子宮体癌に化学療法を施行する際には、その増殖抑制効果を期待するだけでなく、耐性獲得阻害の面からもProgesterone併用投与の有効性が示唆された。

298 子宮体癌治療における抗estrogen剤の
効果とC erbB-2発現との関連に関する機能的解析

日本大

白川貴士、太田裕穂、高見雅司、坂元秀樹、佐藤和雄

目的; estrogen(E)依存性腫瘍における抗E剤の効果は必ずしも一定せず、特に子宮体癌に対するTamoxifen(TMX)効果は乳癌に対するそれに比して極めて不安定である。我々はC erbB-2 promotor領域上流に3箇所(estrogen responsive element(E RE)類似配列を発見、このERE様配列に対するestrogen receptor(ER)、antiestrogen(TMX, Estramustine:EM)との結合について検討し、抗E剤の作用機序につき考察した。方法; 3箇所のERE様領域のシーケンスを作成Ishikawa株子宮体癌培養細胞より抽出したERとの間でgel sift assayを行った。またgel sift assayにおいてTMX 5-40nM、EM 20×10^{-14} M-20nMを添加しband形成の変化について検討した。成績; ERE1, 2, 3番は各々ERとの結合により正常EREにおけるのと同様に130kDの位置にband形成を認めた、その親和性は1, 2, 3の順であった。TMXは細胞培養に際し添加してその増殖を抑制し得る量ではband形成の抑制は起こらなかった。EMは濃度依存性にERとEREの結合を抑制しそのband形成の抑制には若干の相違がみられた。結論; C erbB-2 promotor領域上流のERE様配列との結合を介してestrogenはC erbB-2の発現を調節している事が示唆された。このERE様領域に対してTMXは直接作用せずEMはERとEREの結合を阻害する事によって二次的に抗腫瘍効果を示すと考えられた。