

73 卵巣癌培養細胞株(OVAS-21)の増殖と細胞周期におよぼすCDDPならびに加温の影響

聖マリアンナ医大

吉田典生, 飯田智博, 与那嶺京子, 庄司 潔,
井橋俊彦, 水原 浩, 曾根郁夫, 岩田正範,
野坂啓介, 斎藤 馨, 林 和彦, 浜田 宏

【目的】卵巣癌化学療法のKEY DRUGであるCDDPは加温により抗腫瘍作用が増強されると言われる。本研究では卵巣明細胞腺癌培養細胞株(OVAS-21)を用いて、CDDPによる細胞増殖抑制の加温による増強を殺細胞作用と細胞周期の変化の2点から検討した。【方法】殺細胞作用の検討：対数増殖期のOVAS-21細胞に24時間、0.05~5.0 μ g/mlのCDDPを接触すると同時に38~42℃の加温を行なった。その後48時間ごとにcell countを行ない、増殖曲線を描くとともにcontrolに対する細胞生存率を算定した。細胞周期の変化：対数増殖期のOVAS-21細胞に1もしくは2時間、0.1~10.0 μ g/mlのCDDPを接触すると同時に39~43℃の加温を行なった。36時間後に10 μ MのBrdUを30分間投与したうえでcell countし、細胞生存率を算定した。収穫した細胞はsingle cell suspensionの状態に4℃、EtOH固定した。Dolbeare et al.の方法に準じて2重染色を行い、EPICS-753 flow cytometerと連動するMDAD S-II computerの解析によってS期細胞比を求めた

【成績】24時間接触後72時間のIC₅₀は37℃ 0.35 μ g/ml, 39℃ 0.14 μ g/ml, 41℃ 0.07 μ g/mlであり、殺細胞作用は加温によって増強がみられた。2時間接触開始後36時間のS期細胞比はCDDP0.1 μ g/mlでは37℃ 18.0%に対し43℃ 11.0%, CDDP0.5 μ g/mlでは37℃ 12.4%に対し43℃ 2.6%であり、DNA合成阻害作用は加温によって増強した。【結論】CDDPの殺細胞作用およびDNA合成阻害作用は加温によりいずれも増強した。就中43℃以下の低温度域からも明らかであり、卵巣癌集学的治療における温熱化学療法の有用性が示唆された。

74 細胞膜透過性亢進によるCDDPの抗腫瘍効果増強

名古屋大

小島正義, 吉川史隆, 玉腰浩司, 前田 修,
石川尚武, 小口秀紀, 水野公雄, 河井通泰,
友田 豊

【目的】抗癌剤の効果増強には、細胞内濃度を上昇させることが最も直接的で効果的であると考えられる。アムホテリシンB(AMB)はアドリアマイシンやアクチノマイシンDの取り込みを増加させその作用を増強する。今回、AMBによるCDDPの効果増強について検討した。【方法】1) ヒト腹水産生卵巣癌株(HRA)を用い、MTT assayによりin vitroでの効果増強について調べた。2) 1 $\times$ 10⁷ HRA細胞をヌードマウスの腹腔内へ移植し、CDDP, AMB単独及びCDDP・AMBを併用した腹腔内投与を行い種々の濃度での生存率を比較した。3) CDDPとAMBを2時間同時に接触させた後、細胞内Pt濃度を原子吸光度法にて測定した。4) ヌードマウスに腹水産生が見られる10日目にCDDPとAMBを腹腔内投与し、2時間後腫瘍組織を取り出しPt濃度を測定した。【成績】1) in vitroでのCDDP感受性試験では、AMB1, 3, 6 μ g/ml併用により抗腫瘍効果が1.7, 3.1, 10.0倍に増強した。2) ヌードマウスの平均生存日数は、CDDP投与群の14.2日に比してCDDP 1.5mg/kg・AMB(0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg)併用投与群で16.8, 21.3, 25.1日と、またCDDP(1.0, 1.5, 2.0mg/kg)・AMB 2mg/kg併用投与群においても19.6, 25.1, 30.1日と有意の延長が見られ、その効果増強はCDDP, AMB投与量に比例した。3) 細胞内Pt濃度は、CDDP単独に比してAMB2, 5, 10 μ g/ml併用にて2.2, 3.9, 5.4倍に各々増加した。4) 腫瘍組織内Pt濃度は、CDDP単独に比してAMB(0.5, 1.0, 2.0mg/kg)併用群で1.36, 1.73, 2.60倍と有意の増加がみられた。【結論】AMBによる細胞内及び組織内のCDDP取り込み増加による効果増強がin vitro, in vivoで確かめられた。低濃度AMB投与がCDDPの効果増強薬として臨床応用可能が期待される。