

P-394 卵巣癌における多剤耐性因子発現と臨床的意義についての検討

新潟大

小幡宏昭, 八幡哲郎, 関根正幸, 田中憲一

【目的】抗癌剤耐性に関しては様々な耐性因子の関与が報告されている。今回耐性因子の中でも薬剤の細胞内からの汲み出しに関与するといわれる、MDR, MRPに代表されるABC transfer familyについて卵巣癌における発現および臨床的背景について検討した。【方法】当院で経験した卵巣癌III, IV期45症例(漿液性腺癌23例, 類内膜腺癌10例, 粘液性腺癌6例, 明細胞癌2例, 他3例)の手術標本における各因子の発現を免疫染色にて確認し, その治療効果, 無病生存期間との関連について検討した。また各因子のSNP(single nucleotide polymorphism)についてもDNAを抽出して解析し, 多型とその治療効果, 無病生存期間との関連について検討した。【成績】症例において各因子の発現率はMDR44%, MRP144%であった。組織型による陽性率に差を認めなかった。またそれぞれの因子の陽性例, 陰性例の無病生存期間はそれぞれMDR14.7ヶ月, 10.8ヶ月, MRP110.9ヶ月, 13.0ヶ月であった。それぞれの因子と化学療法効果に関しては関連を認めなかった。SNPに関しては, 各因子の発現とSNPに関しては関連を認めなかった。MDR(exon28:G4002A)に関して化学療法効果との関連が認められたが, 他のSNPに関しては関連を認めなかった。【結論】卵巣癌におけるMDR, MRP1の発現に関して組織型, 化学療法効果, 無病生存期間などの臨床的背景との関連は認められなかった。SNPにおいてはMDR(exon28)に関して化学療法効果との関連を認めた。

P-395 cDNA マイクロアレイ解析によるタキソール(TXL)耐性関連遺伝子のスクリーニング

慈恵医大

斉藤美里, 岡本愛光, 磯西成治, 山田恭輔, 高倉 聡, 矢内原臨, 落合和徳, 田中忠夫

【目的】卵巣癌の治療上薬剤耐性の克服は重要な課題である。TXLはfirst line化学療法に広く用いられているが, 本剤に耐性を示す症例も少なくない。本研究はオーダーメイド医療の基礎的検討の一環としてTXL耐性関連遺伝子を検索した。【方法】卵巣癌細胞株2008を用いTXL耐性株2株を樹立した。親株2008およびTXL耐性株2株よりtotal RNAを抽出し, 9121遺伝子断片がスポットされたIncyteGenomic社のLifeArrayを用いマイクロアレイ解析を行い, 4倍以上発現の差がある遺伝子をスクリーニングした。さらに患者の同意を得た漿液性卵巣癌IIIc期で臨床的TXL耐性と診断された手術検体4例およびTXL感受性と診断された4例を用いてRT-PCRにより二次スクリーニングを行った。【成績】TXL耐性株2株に共通して4倍以上親株と差があった遺伝子は*basic transcription element binding protein 1 (BTEB1)*, *early growth response 1, v-fosFBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog*の3遺伝子であり, すべてTXL耐性株で発現が減弱していた。臨床的TXL耐性手術検体4例およびTXL感受性と判断した4例でこれら3遺伝子の発現をRT-PCR解析で検討した結果, BTEB1遺伝子においてTXL耐性手術検体4例すべてで発現の減弱が認められ, またTXL感受性手術検体4例すべてにおいて高い発現が認められた。【結論】ホメオスタシスに関与する転写因子のBTEB1はTXL耐性能の獲得に重要な役割をはたしている可能性が示唆された。

P-396 In vivoで樹立したパクリタキセル耐性卵巣癌細胞株の薬剤抵抗性と細胞生物学的形質の変化に関する解析

九州大

奥川 馨, 平川俊夫, 小林裕明, 小倉寛則, 園田隆徳, 中野仁雄

【目的】培養系で抗癌剤に暴露させて樹立したin vitro薬剤耐性細胞株より, 担癌動物に抗癌剤を投与して樹立したin vivo耐性株の方が, 臨床の場で生じている薬剤耐性現象をより忠実に再現すると言われている。そこでパクリタキセル(TX)を用いて2種の耐性卵巣癌細胞株を樹立し, その薬剤感受性と細胞生物学的形質の比較を行った。【方法】当科で樹立したヒト漿液性卵巣癌細胞株OVMG1を皮下移植したヌードマウスに, TXまたは溶剤のみを反復投与してin vivo耐性株とin vivo対照株を作成した。in vitro耐性株は培養皿の中でTXに持続暴露させて作成した。in vitroで薬剤感受性と細胞増殖能を, in vivoで薬剤感受性と薬剤到達度(担癌マウスでのTX投与後の腫瘍サイズと腫瘍内TX濃度), 腫瘍増殖能, 浸潤能, 肺転移能を比較した。動物実験は医学部動物実験委員会の承認の元に行った。【成績】in vitro耐性株は培養系ではTX耐性を示すものの, マウスにおける造腫瘍性は著しく低下していた。一方, in vivo耐性株は培養系ではTX耐性を発現しないものの, マウスではTX耐性を示した。TX静注後の腫瘍内薬剤濃度はin vivo耐性株がin vivo対照株に比し低下していた。この2株の細胞増殖能は同等であったが, 腫瘍増殖能はin vivo耐性株の方が亢進していた。浸潤能には差がなく, 両株とも肺には転移しなかった。【結論】in vivo耐性株のTX耐性能はin vivo環境下でしか発揮されなかったが, これには少なくとも腫瘍内TX濃度の差が関与していることが示唆された。in vitro耐性株は耐性能を獲得する過程で腫瘍増殖能が減弱したが, in vivo耐性株は逆に亢進しており, 臨床の再発耐性癌における現象をより良く反映していると思われた。