

★P1-97 抗癌剤感受性試験に基づく子宮体癌化学療法の個別化の可能性

愛知医大

完山紘平, 藪下廣光, 澤口啓造, 岸田蕃子, 野口真理, 大林幸彦, 房野加奈子, 野口昌良

【目的】子宮体癌に対して推奨される標準化学療法はないが、白金系製剤、タキサン系製剤や doxorubicin (DOX) などが使用されている。しかし、CTP-11 や gemcitabine (GEM) などの新規抗癌剤の出現により薬剤選択の余地ができてきたことより、有効薬剤と無効薬剤の選別に基づく化学療法の個別化が可能となっている。本研究は、抗癌剤感受性試験に基づく化学療法の個別化を見据えて、collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) の子宮体癌における有用性の検討を目的とした。【方法】インフォームドコンセントのもとに子宮体癌 20 例より初回手術時に採取した腫瘍組織を材料とした。CD-DST 法は Primaster kit (新田ゼラチン) を使用して行った。被験薬は CBDCA, DOX, CTP-11 (SN-38), paclitaxel (TXL), GEM とし、それらの単剤または 2 剤について Cmax の 1/10 量を 24 時間接触させ、非処理群に対する処理群の増殖率が 50% 未満を sensitive とした。【成績】子宮体癌 14 例で単剤および 2 剤併用での CD-DST 評価ができた。Sensitive の比率は、CBDCA が 36%, TXL が 57%, DOX が 29%, SN-38 が 36%, GEM が 50%, CBDCA + TXL が 43%, CBDCA + DOX が 43% であった。寛解導入化学療法が行われた再発子宮体癌 5 例では、CD-DST が sensitive の 2 例中 2 例が奏効、resistant の 3 例中 2 例が無効であった。【結論】CD-DST は薬剤感受性を単剤のみならず多剤併用条件でも評価でき、子宮体癌での試験成功率は 70% であり、真陽性率、真陰性率とも優れていて子宮体癌化学療法の個別化の指標になりうる。

P1-98 子宮内膜癌細胞株における抗癌剤感受性の検討

慈恵医大

茂木 真, 新美茂樹, 高倉 聡, 柳田 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫

【目的】進行・再発子宮内膜癌に対する治療として、シスプラチン、ドキシソルビシンを key drug とした化学療法が行われてきたが、著明な予後の改善は認められない。そこで、子宮内膜癌細胞株の抗癌剤感受性を in vitro で検討し、今後の治療成績の向上に資する。【方法】子宮内膜癌細胞由来の 12 細胞株に対する抗癌剤感受性を MTT assay により検討した。さらに、RT-PCR 法にて MDR-1 遺伝子、MRP-1 遺伝子など抗がん剤耐性に関与する遺伝子の発現を調べた。【成績】シスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ゲムシタピン、ゲフィチニブに対する IC₅₀ の 12 細胞株における平均値は、それぞれ 3.56 ± 3.17 μM, 0.0527 ± 0.0789 μM, 0.00179 ± 0.00084 μM, 0.131 ± 0.316 μM, 7.19 ± 4.48 μM であった。シスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセルの IC₅₀ 値を初期濃度とした AUC 値はそれぞれ 93.0 ± 82.0 μMh, 1.98 ± 2.88 μMh, 0.172 ± 0.084 μMh であった。MDR-1 遺伝子は 12 細胞株中ドキシソルビシンの IC₅₀ 値が比較的高い 3 細胞株で発現を認めた。MRP-1 遺伝子は全細胞株で発現していた。【結論】パクリタキセルの IC₅₀ 値を初期濃度とした AUC 値が Clinical achievable AUC と比較し著しく低かった。このことは子宮内膜癌細胞株のパクリタキセルに対する高い感受性を示唆するものであり、国内外で多数行われている臨床試験の結果を支持するものであった。また、MDR-1 遺伝子が子宮内膜癌細胞株におけるドキシソルビシン耐性機構に関与する遺伝子の一つである可能性が示唆された。

P1-99 細胞周期 M 期チェックポイント遺伝子 *CHFR* の異常は子宮体癌のタキサン製剤に対する感受性の指標となる

慶應大

阪笠浩司, 進 伸幸, 矢野倉恵, 川口牧子, 桑原佳子, 山上 亘, 平尾 健, 青木大輔, 塚崎克己, 吉村泰典, 野澤志朗

【目的】近年、がん細胞の細胞周期チェックポイントの異常と抗がん剤感受性との関連が指摘されている。我々は、M 期チェックポイント遺伝子である *CHFR* (check point with forkhead-associated and ring finger) 遺伝子に注目し、子宮体癌における DNA メチル化異常とタキサン製剤感受性との関連を解析した。【方法】ヒト子宮体癌由来細胞株 6 種および同意の得られた子宮体癌手術検体 31 例を対象として DNA を抽出し、メチル化特異的 PCR 法を実施した。細胞株における *CHFR* の発現低下と脱メチル化剤添加による発現上昇を RT-PCR 法で確認した。細胞株および手術検体のタキサン製剤に対する感受性は collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) により薬剤処理した細胞 (T) とコントロール細胞 (C) の比 (T/C ratio) で測定した。【成績】体癌細胞株 2 種 (SNG-II, Hec-108) において *CHFR* 遺伝子の高メチル化と発現の低下を検出した。これらの細胞株はメチル化異常を示さなかった細胞株に比べ有意にタキサン製剤に高感受性を示し (p < 0.05), また、脱メチル化剤の添加により抵抗性へと変化した。体癌手術検体のうち低分化型 4 例 (12.9%) に *CHFR* 遺伝子の高メチル化を検出した。タキサン製剤感受性を解析した手術検体 10 例中、高メチル化を認めた 1 例は最も高い感受性 (T/C = 31%) を示した。【結論】*CHFR* 遺伝子のメチル化異常は子宮体癌のタキサン製剤に対する感受性に寄与しており、予後不良の低分化型腺癌に対する治療薬の選択の指標として有用と考えられた。