

Title	Docetaxel enhances the cytotoxicity of anthracyclines by increasing intracellular drug accumulation
Sub Title	ドセタキセルは腫瘍内アントラサイクリン系抗癌剤濃度を増強することにより抗腫瘍効果を増強させる
Author	江川, 智久(Egawa, Tomohisa)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Docetaxel enhances the cytotoxicity of anthracyclines by increasing intracellular drug accumulation

(ドセタキセルは腫瘍内アントラサイクリン系抗癌剤濃度を増強することにより抗腫瘍効果を増強させる)

江川 智久

内容の要旨

【緒言】

乳癌治療においてアントラサイクリン系抗癌剤はいまだ中心的役割を占めているが、1990年代に入りタキサン系抗癌剤が進行・再発乳癌に対して高い奏効率を示すことが明らかになり、併用療法の是非が臨床的に重要な問題となってきた。本研究ではタキサン系のドセタキセル (DOC) とアントラサイクリン系抗癌剤 [ドキシソルピシン (DXR) とピラルピシン (THP)] の併用効果の基礎的検討を行い、併用治療における作用機序について検討した。

【材料と方法】

ヒト乳癌培養細胞株R-27とMDA-MB-231を対象とし、MTTアッセイにより抗腫瘍効果を検討した。単剤による濃度依存性抗腫瘍曲線を作成し、50%抑制濃度 (IC50) を算出し併用実験における濃度を設定した。薬剤の接触順序は前報において最も抗腫瘍効果の高かった同時併用とした。併用抗腫瘍効果の評価にはアインボログラムを用いた。腫瘍細胞内のアントラサイクリン濃度測定は液体クロマトグラフィー法を用いて行った。すなわちDXR, THP単剤 1 µg/ml接触後、5, 10, 30, 60分後の細胞内濃度を測定し、経時変化を検討した。ついでDOCによるアントラサイクリン薬剤濃度変化を検討するために、IC50の1/30のDOCを48時間接触後PBSで洗浄し、DXR 1 µg/ml 60分あるいはTHP 1 µg/ml 15分接触させ、さらにPBSで洗浄後0, 5, 10, 45分の細胞内アントラサイクリン濃度を測定した。

【結果】

各薬剤に対する感受性IC50 (µg/ml) は、R-27においてDXR: 3.17, THP: 2.00, DOC: 68.3であり、MDA-MB-231においてDXR: 2.05, THP: 2.03, DOC: 139.1であった。R-27において、単剤のTHP接触はDXRに比して約3倍の細胞内濃度の上昇を示した。またR-27において、DOC同時併用によりTHP, DXRとの併用効果が認められ、アインボログラムでも相乗効果であることが確認されたが、MDA-MB-231における併用効果は相加的と判定された。併用実験におけるアントラサイクリン細胞内濃度の検討では、R-27においてDOC先行接触は対照群に比してTHPで5~6倍、DXRで3~4倍の細胞内濃度の上昇を示した。一方、MDA-MB-231ではDOC先行投与による細胞内濃度の上昇は認められなかった。

【考察】

DOC前処理により、アントラサイクリンの効果の増強が認められ、DOCがアントラサイクリンのmodulatorとして働く可能性が示唆された。その作用機序の1つとして細胞内のアントラサイクリン濃度上昇が考えられた。

【結論】

DOCは低濃度でアントラサイクリンの細胞内濃度を増加させ相乗的併用効果を示したことから、両薬剤の併用においてはDOCの用量軽減による副作用の低下が期待できる。

論文審査の要旨

本研究では、乳癌治療におけるドセタキセル (DOC) とアントラサイクリン系抗癌剤 [ドキシソルピシン (DXR) とピラルピシン (THP)] の併用効果の基礎的検討を行い、併用治療における作用機序について検討した。ヒト乳癌培養細胞株R-27とMDA-MB-231を対象とし、MTTアッセイにより抗腫瘍効果を検討し、併用抗腫瘍効果の評価にはアインボログラムを用いた。腫瘍細胞内のアントラサイクリン濃度測定は液体クロマトグラフィー法を用いて行った。R-27においてはDOC同時併用によりTHP, DXRとの併用効果が認められ、アインボログラムでも相乗効果であることが確認された。併用実験におけるアントラサイクリン細胞内濃度の検討では、R-27においてDOC先行接触は対照群に比してTHPで5~6倍、DXRで3~4倍の細胞内濃度の上昇を示した。DOC前処理によりアントラサイクリンの効果の増強が認められ、DOCがアントラサイクリンのmodulatorとして働く可能性が示唆された。

審査ではまず、タキサン系のDOCがどのように膜蛋白に影響を与えて細胞内アントラサイクリン系薬剤の濃度に影響を与えるのかについて質問され、P糖蛋白 (P-gp) や多剤耐性蛋白 (MRP) などの膜輸送蛋白の発現や機能の抑制が関与している可能性があると回答された。これに関連しては、今後はefflux pumpのみならずinflux pumpの解析、P-gpの定量、MRPと相乗効果の検討も必要であろうとの指摘がなされた。またタキサンはP-gpの基質になることから、アントラサイクリン系薬剤の細胞内蓄積が競合阻害による可能性も指摘されたが、本実験系におけるDOCの濃度はアントラサイクリン剤に比して著しく低く、この可能性は低いものと考えられる。PaclitaxelでなくDOCを選択した根拠について質問され、臨床ではpaclitaxelとアントラサイクリン系抗癌剤の併用は心毒性が問題となっており、DOCとの併用が臨床の場では汎用されているためであるとの回答があった。さらに、この相乗効果はR-27のみに特異的に発現したのではないかと指摘された。これに対しては、副論文においてはin vitroの系でMCF-7、in vivoの系でMX-1において同様な併用効果が確認されているが、さらに臨床検体を用いた検討により確認する必要があると述べられた。最後に本研究の臨床応用への可能性に関する質問がなされ、両薬剤ともに臨床に汎用されており実験に用いた濃度も生体内で到達可能な濃度であることから、臨床への応用は十分可能であるとの回答がなされた。

以上、本研究は乳癌における二つのkey drugsであるアントラサイクリンとタキサン (DOC) の抗腫瘍効果を解析し、両薬剤の併用抗腫瘍効果の作用機序を明らかにした点で、臨床に即した有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
薬剤学 谷川原 祐介 産婦人科学 野澤 志明
先端医学 河上 裕
学力確認担当者: 北島 政樹、谷川原 祐介
審査委員長: 谷川原 祐介

試問日: 平成15年12月16日