

Title	Docetaxel enhances the cytotoxicity of cisplatin to gastric cancer cells by modification of intracellular platinum metabolism
Sub Title	胃癌細胞におけるドセタキセルのplatinum代謝修飾によるシスプラチン抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討
Author	前田, 真悟
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0020">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0020</a>

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 cisplatin to gastric cancer cells by modification of intracellular platinum metabolism

(胃癌細胞におけるドセタキセルのplatinum代謝修飾による  
シスプラチン抗腫瘍効果増強に関する基礎的検討)

前田 真悟

## 内容の要旨

我々は、胃癌細胞株MKN-45, MKN-74, TMK-1を用いてドセタキセル (DOC) とシスプラチン (CDDP) の併用療法による *in vitro* での抗腫瘍効果について検討を行った。

それぞれの細胞株に30 $\mu$ g/mlのDOCを24時間投与した後に、3または10 $\mu$ g/mlのCDDPを24時間投与することにより明らかな相乗効果を認めた。DOCを先行投与後にCDDPを投与 (DC) した方が、CDDPを先行投与後にDOCを投与 (CD) するよりすべての細胞株に対して高い抗腫瘍効果を示し、2薬剤投与の順序依存性が確認された。DC併用療法による相乗効果の作用機序を明らかにするために、CDDP単独投与群とDC併用群の全細胞内platinum (Pt) 濃度を測定した。MKN-45とMKN-74の細胞株ではDOC (10 $\mu$ g/mlで12時間) 先行投与した後、CDDPを投与するとCDDP単独投与群と比較して細胞内Pt量が有意に増加していた。また、DOCとCDDP投与に反応する細胞内グルタチオン (GSH) 濃度の変化についても検討を行った。DOC (10 $\mu$ g/mlで12時間) 先行投与したMKN-45細胞株とMKN-74細胞株ではCDDP単独投与した場合と比較して細胞内GSH濃度が有意に上昇していた。

これらの結果を説明するために、Pt-GSH抱合体のATP依存ポンプである multidrug resistance-associated protein-1 (MRP-1) の messenger RNA (mRNA) をDOC先行投与の有無に分けてCDDP投与したMKN-45細胞株で定量した。CDDP単独投与によりMKN-45細胞株のMRP-1 mRNA発現はCDDP暴露後12時間において有意に増加したが、DOC先行投与した場合CDDP投与後のMKN-45細胞株のMRP-1発現増強は抑制されていることが示された。MRP-1発現変化はCDDP薬剤感受性の一部の機序にとどまり、その他の遺伝子群関与も当然存在するが、この結果によりMRP-1遺伝子のCDDP暴露による動的な発現変化と、DOC投与によるその抑制は、DOC/CDDP併用化学療法法の相乗的抗腫瘍効果の一作用機序として考えられた。

本研究結果により、DOC先行投与により増強されたCDDP抗腫瘍効果は、細胞内Pt-GSH抱合体の増加と関係している可能性があり、CDDP暴露が惹起する胃癌細胞のMRP-1発現増強をDOC先行投与が抑制するためであることが示された。

## 論文審査の要旨

ドセタキセル (DOC) は、胃癌に対する臨床試験での奏効率は約20%で、従来の抗癌剤と異なる抗腫瘍スペクトルを示している。近年、DOCは転写因子の発現を変化させることにより、細胞の性質を変化させる作用機序が推測され、従来の抗癌剤との併用は、癌治療に有効であることが示唆されている。DOCとCDDPの併用療法は臨床治療に応用されており、臨床試験で高い奏効率を認めているが、作用機序は明らかにされていない。本研究では、胃癌細胞株に対するDOCとCDDP併用療法法の基礎的実験を行い、両薬剤の併用効果と最適な投与方法を検討し、Biochemical modulationの考察と作用機序の検討を行った。DOCとCDDP併用では、DOC先行投与が強い抗腫瘍効果を示し、両薬剤の相乗的抗腫瘍効果を確認した。また、DOC先行投与により、CDDP投与後の細胞内総platinum (Pt) 量、細胞内Ptを抱合・解離する細胞内GSH量の増加が認められた。さらにDOC先行投与によりCDDP投与後のMRP-1発現増強が抑制された。これらの結果から細胞内のPt代謝を担うMRP-1の発現をDOCが抑えることによって、CDDPの作用が増強した可能性があることが示された。

審査では、MKN-45, MKN-74においては相乗効果が認められ、TMK-1では相乗効果は見られなかった点に関して質問がなされ、TMK-1ではDOC先行投与によるCDDP暴露後のGSH代謝は変化しておらず、DOCとCDDP併用療法法の相乗的抗腫瘍活性は細胞のPtとGSH代謝と関連していることが示唆されると回答された。また、DOC先行投与によるCDDP投与後の細胞内PtとGSH代謝の経時的変化について質問がなされた。これに対して、CDDP処理後0, 6, 12, 24時間の変化を測定した結果、DOC先行投与群とCDDP単独群ではCDDP処理後6~12時間と比較的早期に最大の差が認められた。これらの結果は、CDDP暴露が早期に癌細胞を刺激し、GSH抱合されたPtの細胞外排泄を増やし、細胞内のPt量を減少させ、細胞の生存能力を維持していると考えられると回答された。MRP-1を検討した意義について質問された。MDR-1とMRP-1がCDDP耐性と関係しているとする多くの報告があり、MRP-1の高発現は細胞内CDDP蓄積量の減少と関係していることは知られていることから、DOCによるPt代謝の変化とともにMRP-1発現について検討したと回答された。最後にCDDP先行投与や同時投与での検討、*in vivo*での検討の必要性が指摘された。

以上のように本研究は今後検討すべき課題を残しているものの、胃癌におけるDOCとCDDPの併用療法法の最適な投与方法、相乗作用を証明し、基礎的実験において、DOCによるCDDP効果増強の機序を示唆した点において、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 小林 絃一  
内科学 日比 紀文 先端医科学 河上 裕  
病理学 坂元 亨宇  
学力確認担当者: 池田 康夫  
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成19年4月17日