

低酸素状態におけるヒト非小細胞肺癌細胞株のシスプラチン感受性の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15523

学位授与番号	医博甲第1377号
学位授与年月日	平成11年6月30日
氏名	岩佐桂一
学位論文題目	低酸素状態におけるヒト非小細胞肺癌細胞株のシスプラチン感受性の検討
論文審査委員	主査教授 渡邊洋宇
	副査教授 佐々木琢磨
	教授 小林健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

シスプラチン（CDDP）は、非小細胞肺癌の化学療法において重要な抗癌薬であるが、その治療成績は十分ではない。肺癌を含む多くの固形腫瘍の内部は低酸素状態にあり、抗癌薬や放射線に対する感受性が低下すると推定されている。

本研究では、ヒト非小細胞肺癌培養細胞株を用い、酸素状態の差異における薬剤感受性と規定因子について検討した。低酸素状態はグローブボックスに95%窒素と5%二酸化炭素の混合ガスを灌流して作成した。肺癌細胞株は、腺癌由来のPC-9とRERF-LC-MS、扁平上皮癌由来のEBC-1を用い、MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)法を用いCDDP感受性試験を検討したところ、50%増殖阻害濃度は、いずれの細胞株でも低酸素状態において有意に高値で、CDDP感受性は低酸素状態において有意に低下した。CDDP誘導体のカルボプラチン（CBDCA）でも低酸素状態で感受性はすべての細胞株で有意に低下した。低酸素状態における感受性低下の機序を検討するため、RERF-LC-MSとEBC-1を用い、細胞内プラチナ蓄積量を原子吸光法によって測定した。細胞内プラチナ蓄積量はいずれの細胞株においても、低酸素状態にて有意に低下した。さらに、細胞内プラチナ蓄積量を規定する細胞膜ナトリウムイオン・カリウムイオン・アデノシントリホスファターゼ（ Na^+ 、 K^+ -ATPase）活性を ^{86}Rb 流入率を指標として測定した。 Na^+ 、 K^+ -ATPase活性は、RERF-LC-MS、EBC-1のいずれの細胞株でも低酸素状態にて有意に低下した。

以上、今回の研究結果から、ヒト非小細胞肺癌細胞では低酸素状態においてCDDPとCBDCAの抗癌薬感受性は有意に低下し、この原因として低酸素状態下の Na^+ 、 K^+ -ATPase活性の低下による細胞内プラチナ蓄積量の低下が関与していることが示された。腫瘍内部の酸素状態は化学療法の効果を左右する重要な因子であり、プラチナ系抗癌薬と低酸素状態に影響を受けない抗癌薬との併用などの工夫が必要と考えられた。

本研究は、非小細胞肺癌化学療法における重要な問題点を指摘し、その機序の一部を明らかにした優秀な研究であり、肺癌化学療法の成績向上に関する今後の研究に寄与すると考えられ、学位に値するものと判断する。