

P-33

HnRNPL (heterogeneous nuclear ribonucleoproteinL) の機能と抗癌剤・放射線感受性規定因子としての役割

国立がんセンター 研究所 薬効試験部¹⁾，国立がんセンター中央病院²⁾，東京医科大学 外科一講座³⁾

○田口史子^{1,3)}，草場仁志¹⁾，芥川 茂¹⁾，秋山佳子¹⁾，小泉史明¹⁾，洪 泰浩¹⁾，官澤文彦¹⁾，西條長宏²⁾，西尾和人¹⁾，加藤治文³⁾

hnRNP family は RNA プロセッシングなど種々の過程に関与し，ある種の hnRNP は悪性腫瘍細胞に高発現している。そのうち HnRNPL は細胞内で核に局在することが知られており，Duocarmycin (DUM；DNA minor groove binder) 誘導体-DNA adduct に結合するとの報告があるが，その機能については未だ明らかではない。今回我々は，ヒト肺癌細胞株で hnRNPL の細胞内局在が変化していることを見出した。hnRNPL には既知の核局在シグナルはみとめられず，局在に関与する部位の同定を行った。GFP 融合ヒト hnRNPL 遺伝子及び deletion constructs を培養細胞に導入し蛍光観察した結果，hnRNPL の細胞内局在決定には RRM (RNA Recognition Motif) 1 及び 2 が重要であることが示唆され，新たな局在シグナルの存在が推察された。また hnRNPL 遺伝子導入 NIH3T3 細胞を樹立し，これらの株を用いて MTT assay を行った結果，DUM 誘導体及び UV に対する感受性増加を認めた。hnRNPL の機能として DNA 修復に関与する可能性が示唆され，修復機転について検討中である。

P-35

抗癌剤の抗血管新生作用の検討 -Anti-Angiogenic Chemotherapy の開発-

仙台厚生病院 胸部腫瘍センター 外科¹⁾，仙台厚生病院胸部腫瘍センター 内科²⁾，東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野³⁾，東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野⁴⁾

○高橋博人¹⁾，新井川弘道¹⁾，保坂智子¹⁾，渋谷丈太郎¹⁾，芦野有悟¹⁾，鈴木 聡¹⁾，半田政志¹⁾，菅原俊一²⁾，中村好宏³⁾，近藤丘³⁾，佐藤靖史⁴⁾

【はじめに】固形癌の増殖，転移はその血管新生能に依存している。血管新生を癌治療のターゲットとして多くの薬剤が研究開発されているが，未だ多くは開発段階である。我々は，他の効能について臨床で既に用いられている薬の中に抗血管新生作用を併せ持つ物を見い出せば早期臨床応用可能と考え検討してきた。【目的】近年経口 5-FU 剤や CDDP, 5-FU, CPT-11 等の少量連日長期投与の予後改善効果が報告されている。また，濃度依存性で時間依存性のない CPA でも乳癌に対し少量連日投与の有効性が報告されている。抗癌剤の有効血中濃度，耐性の観点より，これらは癌に直接効くよりは，盛んに増殖する腫瘍血管内皮に低濃度で障害を与えていると考え，抗癌剤の抗血管新生作用を検討した。【方法】1. 内皮細胞増殖試験 2. 内皮細胞遊走試験 3. 管腔形成能試験【結果】254-S：100nM，SN-38, TXL, TXT, VNR：1nM，GEM：10nM，5-FU100nM，HCFU：10nM，CPA：10nM，MTX, TNP-351：100nM で内皮の増殖，及び管腔形成を抑制した。UFT の代謝産物 GHB が VEGF 刺激の内皮管腔形成を抑制した。SN-38, TXL, TXT, VNR は 10nM で内皮の遊走を著明に抑制した。抗癌剤は低濃度で抗血管新生作用を示した。【症例】以上の結果を元に 5-FU, CDDP, CPT-11 の少量連日長期投与を試み，有効であった症例を経験した。【結語】今後，より低濃度で抗血管新生作用を示す抗癌剤を選択し，少量連日長期投与を実施することにより，腫瘍血管内皮を障害し癌を兵糧攻めにする -Anti-Angiogenic Chemotherapy- の臨床応用を進めている。

P-34

肺癌における BCRP の発現・機能解析
長崎胸部腫瘍研究グループ (NTOG)¹⁾，長崎大学 医学部 第二内科²⁾，長崎大学 医学部 臨床検査医学³⁾

○川畑 茂^{1,2)}，中富克己^{1,2)}，鶴谷純司^{1,2)}，中村洋一^{1,2)}，福田実¹⁾，福田正明¹⁾，木下明敏¹⁾，早田 宏^{2,3)}，岡三喜男^{1,2)}，河野 茂^{1,2)}

【背景と目的】Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) は新規 ABC half-トランスポーターである。最近，我々は *in vitro* にて SN-38 (CPT-11 の活性代謝物) で選択した小細胞肺癌株の SN-38 耐性機構に BCRP が関与することを報告した。今回の研究では，多種類の肺癌細胞株で BCRP の発現と機能を解析し，肺癌組織での BCRP 発現量から *in vivo* における BCRP の機能を推測した。【材料と方法】14 種類のヒト肺癌細胞株，23 例の非小細胞肺癌組織と正常肺組織を用い，リアルタイム RT-PCR で BCRP mRNA の発現を定量した。肺癌細胞株での BCRP の機能は，トポテカンを用いたフローサイトメトリーで解析した。【結果】肺癌細胞株において BCRP の発現と機能に強い相関が認められ，H441 株での BCRP 発現量を機能の有無におけるカットオフ値として用いた。In vivo での BCRP 発現は低～高と広範囲にわたり，肺癌組織に比べて正常組織で強く発現している傾向にあった。正常組織の約 50%，肺癌組織の約 20% において H441 株より高い BCRP 発現量がみられた。【結論】正常肺組織と肺癌組織の一部において BCRP は高く発現し，その発現量からトランスポーターとして機能していることが推測された。

P-36

非小細胞肺癌に対するピノレルビンの放射線増感効果の基礎的検討と臨床応用

奈良県立医科大学 第 2 内科¹⁾，国立がんセンター研究所 薬効試験部²⁾，国立がんセンター中央病院 内科³⁾

○福岡和也¹⁾，本津茂人¹⁾，木村 弘¹⁾，西尾和人²⁾，西條長宏³⁾

目的：新規微小管阻害剤であるピノレルビン (ナベルビン，VNR) のヒト非小細胞肺癌細胞に対する放射線増感効果を *in vitro* において検討した。方法：1) ヒト非小細胞肺癌株 PC-9 に 10nM および 20nM の VNR を 24 時間接触した後，放射線照射 (0-12Gy) を行った。放射線感受性は二重寒天培地を用いた clonogenic assay にて検討し，放射線増感効果は IC10 (Gy) より算出した sensitizer enhancement ratio (SER) を用いて評価した。2) VNR 併用放射線照射が PC-9 の細胞周期，細胞分裂，アポトーシスに与える影響についても検討を加えた。結果：1) 20nM の VNR を 24 時間接触した場合，中程度の放射線増感効果が得られた (SER: 1.35 ± 0.3)。2) 20nM の VNR を 24 時間接触後，約 67% の細胞が細胞周期の G2/M 期に集積した。この時点での放射線照射は G2/M 期への集積を遷延化し，polyploidization とアポトーシスの誘導を増強した。3) 核分裂障害により惹起される polyploidization はギムザ染色による細胞形態学的観察にて確認した。アポトーシスの誘導は DNA fragmentation assay および TUNEL 法にて確認した。結語：ピノレルビンはヒト非小細胞肺癌細胞に対して放射線増感効果を示した。放射線増感効果のメカニズムには，polyploidization を伴う G2/M 期への集積の遷延化とアポトーシス誘導能の増強が関連する可能性が示唆された。これらの基礎的検討を基にして，既治療例，高齢者，PS 不良例に対してピノレルビンの毎週投与と放射線照射の同時併用療法を計画し，有効性と安全性を検討中であり，併せて報告する。