

学位授与番号	医博甲第1011号
学位授与年月日	平成3年9月30日
氏名	笠原寿郎
学位論文題目	小細胞肺癌培養細胞株N231/CDDPにおけるシスプラチン耐性機構の検討

論文審査委員	主査教授	松田保
	副査教授	佐々木琢磨
	教授	小林健一

内容の要旨および審査の結果の要旨

シスプラチンは現在臨床応用されているもっとも有効な抗癌剤のひとつであり小細胞肺癌においてはその有効性は広く認められている。しかし小細胞肺癌化学療法における最大の問題点は化学療法剤に対する耐性で、小細胞肺癌の長期生存は依然として低率である。しかし小細胞肺癌におけるシスプラチン耐性機構の検討は少ない。本研究では小細胞肺癌培養細胞株N231とシスプラチン耐性株N231/CDDPを用い、そのシスプラチン耐性機構を検討した。シスプラチン耐性株N231/CDDPは親株であるN231にシスプラチンを持続接触させ、さらにクローニングして得た。増殖阻害試験にてそれぞれのシスプラチンに対する感受性を検討した。細胞の増殖を50%阻害する濃度 (IC_{50}) を感受性の指標として用いると、N231/CDDPは親株のN231に比較し、4倍耐性を示した。シスプラチンの細胞内蓄積量を原子吸光法で検討した。シスプラチン5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を接触させ3時間、6時間でそれぞれの細胞内蓄積量を検討したところ親株と耐性株の間に有意差を認めなかった。細胞内グルタチオン含量は親株、耐性株間で有意差はなかった。塩化カドミウムに対しては交差耐性を示さなかったことよりメタロチオネインはこれらの耐性機構に関与していないと考えられた。細胞内グルタチオンS-トランスフェラーゼ活性は、耐性株であるN231/CDDPで親株の4倍に上昇していた。グルタチオンS-トランスフェラーゼの阻害剤であるエタクリン酸で処理した後感受性試験を行った実験では、それぞれの細胞株でシスプラチンに対する感受性の亢進がエタクリン酸の容量依存性に認められたが、耐性を完全には克服できなかった。本研究の成績からは、グルタチオンS-トランスフェラーゼがN231/CDDPの感受性を規定する重要な因子であろうと考えられたが、シスプラチン耐性機構にはその他の機構が関与するも示唆され、さらに障害の修復の差を含めた検討が必要である。

以上、本研究は呼吸器病学特に肺癌化学療法の進歩の上で重要な労作と考えられる。