

# 抗がん剤の細胞内代謝および代謝修飾による効果増強と耐性克服に関する研究

|       |   |
|-------|---|
| 著者    | 小泉 晶一   |
| 著者別表示 | Koizumi Shoichi   |
| 雑誌名   | 平成2(1990)年度 科学研究費補助金 一般研究(C)<br>研究課題概要  |
| 巻     | 1990  |
| ページ   | 2p.   |
| 発行年   | 2016-04-21  |
| URL   | <a href="http://doi.org/10.24517/00067347">http://doi.org/10.24517/00067347</a> |



# 抗がん剤の細胞内代謝および代謝修飾による効果増強と耐性克服に関する研究

Research Project

All

## Project/Area Number

02670429

## Research Category

Grant-in-Aid for General Scientific Research (C)

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Field

Pediatrics

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

小泉 晶一 金沢大学, 医学部・附属病院, 講師 (50019973)

## Project Period (FY)

1990

## Project Status

Completed (Fiscal Year 1990)

## Budget Amount \*help

¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)

Fiscal Year 1990: ¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)

## Keywords

抗がん剤 / 薬剤耐性 / メソトレキセ-ト / ロイコボリン / 白血病 / 葉酸代謝

## Research Abstract

[はじめに]Methotrexate(MTX)耐性克服を目的として、新しい葉酸代謝拮抗剤であるtrimetrexate(TMQ)とCB3717の薬剤に関して、K562白血病細胞およびMTX耐性K562/MTX細胞を標的としてその抗腫瘍効果を調べ、MTXと比較した。また正常ヒト骨髄球系前駆細胞(CFU-G)に対する細胞毒性も検討した。さらにL型leucovorin(L-LV)投与によるこれら腫瘍細胞の細胞障害減弱と骨髄細胞レスキューの程度を検討した。[方法]K562とMTX耐性K562/MTX細胞( $2 \times 10^3$ /ml)を $10^{-8}$ M $\sim$  $10^{-3}$ M MTX TMQまたはCB3717とともに24時間培養した。その後L-LV(日本レダリ-)を最終濃度で $10^{-6}$ M $\sim$  $10^{-3}$ M添加し、メチルセルロース(0.8%)を加えて5日間培養し、cloning efficiencyを比較した。正常ヒト骨髄(BM)単核細胞( $2 \times 10^5$ /ml)も抗がん剤と共に24時間培養し、その後L-LVとコロニ-刺激因子(G-CSF、

10ng/ml、中外製薬)を添加してさらに14日間培養後、コロニ-形成能(CFU-G)を計数した。[結果]K562細胞とK562/MTX細胞に対するIC<sub>50</sub>と比較すると、MTXでは100倍以上の耐性が認められたが、TMQとCB3717ではそれぞれ1.5倍、2.2倍であり、耐性は著明に減少した。骨髓細胞はいずれの抗癌剤に対しても強い耐性を示した。I-LV添加によって腫瘍細胞においてもレスキュー-効果が認められた。K562細胞についてみると、約95%の細胞障害性を示す10<sup>-7</sup>M MTXに10<sup>-4</sup>M I-LVを添加した場合、40.3%+7.1%にまでcloning efficiencyは回復した。TNQとCB3717における回復率はやや低かった(15.1%+5.0%と27.4%+10.8%)。MTX耐性のK562/MTX細胞ではI-LVレスキュー-率はK562細胞に比較して有意に高かった。骨髓(BM)CFU-Gについてみると、MTX耐性を克服する高濃度のMTX、TMQ、CB3717いずれの薬剤に対しても、I-LVは50%以上のレスキュー-率を示した。[結論]TMQ、CB3717はいずれもMTX耐性克服に有効と思われた。一方、I-LV添加により、腫瘍細胞も種々の程度でレスキュー-されることが知れた。BM細胞に対するI-LVのレスキュー-効果は高濃度のTMQやCB3717に対しても強く認められ、以上の結果から、適当な薬剤投与量と投与時間を配慮すれば、TMQやCB3717はI-LVの併用でMTX耐性克服に有効と思われる。

## Report (1 results)

1990 Annual Research Report

## Research Products (9 results)

All Other

All Publications (9 results)

- [Publications] Nakarai T.and Koizumi S.: "Effects of Calcium antagonists on anti-cancer drug toxicity to haematopoietic progenitor cells in normal human bone marrow" *Leukemia Research*. 14. 401-405 (1990) ▼
- [Publications] Katayama K and Koizumi S: "Antagonistic effects of interleukin-6 and G-CSF in the later stage of human granulopoiesis in vitro." *Experimental Hematology*. 18. 390-394 (1990) ▼
- [Publications] Koizumi S.: "Reversal of methotrexate cytotoxicity to human bone marrow cells and leukemic K562 cells by leucovorin:methotrexate polyglutamates formation as a possible important factor." *Jpn J.Cancer Research*. 81. 1162-1167 (1990) ▼
- [Publications] Nakarai T and Koizumi S.: "Paradoxical enhancement of interleukin-2-mediated cytotoxicity against K562 cells by addition of a low dose of methotrexate." *Cancer Immunology Immunotherapy*. 32. 8-12 (1990) ▼
- [Publications] Koizumi S.: "Retrospective analysis of late intensification therapy with highdose methotrexate for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood (CCLSG-S811 study)" *International Journal of Hematology*. ▼
- [Publications] Koizumi S.: "Enzymatic analysis of methotrexate-resistant human leukemic cell (K562) subclones:multiple changes of methotrexate metabolism." *Jpn J.Cancer Research*. ▼
- [Publications] 小泉 晶一: "メソトレキセ-ト耐性とそのモジュレーション" *腫瘍と感染*. 3. 511-520 (1990) ▼
- [Publications] 小泉 晶一: "メソトレキセ-ト耐性と遺伝子増幅・発現" *組織培養*. 16. 204-244 (1990) ▼
- [Publications] 小泉 晶一: "VMA,HVA" *小児科診療*. 53増刊. 706-708 (1990) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-02670429/>

Published: 1990-03-31 Modified: 2016-04-21