

(114)

氏名(生年月日)	石 卷 静 代
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1842号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	卵巣明細胞腺癌培養細胞株に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)および他剤との併用による抗腫瘍効果についての検討
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 村木 篁, 笠島 武

論文内容の要旨

〔目的〕

既存の抗癌剤に感受性が低く、他の組織型に比し予後が不良である卵巣明細胞腺癌に対し、新たに開発された塩酸イリノテカン(CPT-11)の有効性が期待されているが、明細胞腺癌培養細胞を用いた基礎的検討は少ない。そこで本研究では2種類の同培養細胞株を用いて、CPT-11の抗腫瘍効果および他剤との併用効果を検討し、さらにその作用機構を細胞動態学的に明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕

2種類の卵巣明細胞腺癌由来培養細胞株 OVAS-21, RMG-II を用いて、CPT-11 およびその生体内活性化体である SN-38 を含む 6 種類の抗癌剤 (CPT-11, SN-38, CDDP, ADM, MMC, VP-16) 投与による細胞増殖阻害効果を sulforhodamine B (SRB) assay により、また SN-38 と他剤併用投与時の増殖阻害効果を isobologram により検討した。さらにフローサイトメトリーによる細胞周期進行阻害効果の検討およびコロニー形成法による殺細胞効果について検討を行った。

〔結果〕

1. 6 種類の抗癌剤単剤投与による細胞増殖阻害試験では、両株ともに SN-38 が最も低い 50% 増殖阻害濃度 (GI_{50}) を示し、OVAS-21 では 22ng/ml, RMG-II では 8ng/ml であった。

2. 両株において、SN-38 と CDDP, ADM, MMC との 2 剤併用投与における増殖阻害試験は、いずれも相加効果を認めた。

3. SN-38, CDDP 単剤および併用投与時における細胞周期進行阻害効果の検討では、2 株ともほぼ同形の DNA ヒストグラム, スキャッターグラムを示した。すなわち SN-38 単剤投与では投与 12 時間後より既に BrdU の取り込みが消失し、ほぼ完全に DNA 合成阻害、細胞周期進行阻害を認めた。さらに SN-38 投与量を漸減、CDDP 投与量を漸増し同時投与を行った場合も、SN-38 単剤投与時と同様の結果であった。一方、CDDP 単剤投与では薬剤投与後 48 時間まで軽度ながら BrdU の取り込みが認められ、S 期から次第に G_2 -M 期への細胞集積を認めた。

4. SN-38, CDDP 単剤および併用投与時における殺細胞効果をコロニー形成法で検討した結果、CDDP 単剤および SN-38 との併用投与においては、いずれも投与 12 時間以内に細胞生残率は 0.3% 以下となった。一方 SN-38 単剤処理細胞では、投与 48 時間後においても 21.8% の生残率を認めた。

〔考察〕

両株において最も低い GI_{50} を示した SN-38 は、DNA topoisomerase-I を阻害し抗腫瘍効果を示すという新しい作用機序により、単剤での抗腫瘍効果に加え他剤との併用による効果の増強が期待される。今回の検討では SN-38 と CDDP, ADM, MMC との併用投与により相加効果を認めたが、OVAS-21 では SN-38 と CDDP 併用で相乗効果に近いデータポイントが得られ、この両者の組み合わせによる併用投与の有効性が示唆された。その作用機構を細胞周期進行阻害効果、

殺細胞効果について検討した結果より、SN-38は単剤およびCDDP併用においても強い細胞周期進行阻害を示し、一方殺細胞効果に関してはCDDPがSN-38よりも強く作用していることが示唆された。

〔結論〕

卵巣明細胞腺癌培養細胞株において、SN-38は他剤

に比し強い抗腫瘍効果を示した。CDDPとの併用投与にて、細胞周期進行阻害、DNA合成阻害に関してはSN-38が、殺細胞効果に関してはCDDPが主として働いていることが示され、両者が細胞レベルでほぼ独立した抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった。

論 文 審 査 の 要 旨

卵巣悪性腫瘍で明細胞腺癌は化学療法に抵抗性を示し、それが予後を規定する大きな要因となっている。新しく開発された塩酸イリノテカンには作用機序が従来の抗癌剤と異なり、前臨床試験で有用性が期待されているが、明細胞癌に対する基礎的検討は極めて少ない。

本論文では、2種類の明細胞癌由来の培養細胞を用いて、抗腫瘍効果を細胞動態学的に検討するとともに、他剤併用効果を追求して標準的な投与方法の確立に対する基礎的検討を行った。その結果、活性体であるSN-38は細胞周期進行阻害とCDDPでは殺細胞効果が強く異なった作用機序であることが明らかとなった。更に併用効果では、CDDP・ADM・MMCでいずれも相加効果を示したが、CDDPとは相乗効果に近い結果が得られた。

学術上、臨床上極めて価値の高い論文である。

主論文公表誌

卵巣明細胞腺癌培養細胞株に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)および他剤との併用による抗腫瘍効果についての検討

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号
1006-1015頁(平成9年12月25日発行)石巻静代

副論文公表誌

- 1) ホルモン産生上皮性卵巣腫瘍の2症例。日産婦東京会誌 41(1):47-50(1992)石巻静代, 安達知子, 原 誠, 滝沢 憲, 井口登美子, 武田佳彦

- 2) Neoadjuvant chemotherapy が著効した進行子宮頸癌の一例。日産婦東京会誌 42(1):46-49(1993)石巻静代, 安藤一人, 工藤美樹, 安達知子, 滝沢 憲, 井口登美子, 平林光司, 武田佳彦
- 3) 多発性皮膚転移を伴った子宮頸部未分化癌の1例。日産婦関東連会報 34(1):15-17(1997)武者稚枝子, 矢島正純, 石巻静代, 安達知子, 井口登美子, 武田佳彦