

# 論 文 要 旨

Longitudinal Time-Dependent Effects of Irradiation on Multidrug Resistance in a Non-Small Lung Cancer Cell Line

(多剤耐性非小細胞性肺癌株における放射線による多剤耐性能の経時的変化)

関西医科大学放射線科学講座  
(指導：谷川 昇 教授)

河野 由美子

## 【はじめに】

抗癌剤の多剤耐性 (Multidrug resistance: MDR) は化学療法の治療効果を減弱させる機序として知られており、その克服はがん治療における重要な課題である。現在、がんに対する化学放射線療法は広く普及しているが、放射線が MDR に及ぼす影響については未だ明らかではない。

## 【目的】

放射線が MDR に与える影響を検討するため、MDR 関連蛋白の基質である Tc-99m MIBI (2-methoxy-2-methyl-isopropyl-isonitrile) とドキソルビシンを用いて、それらの体内動態を *iv vitro* および *in vivo* で観察し、検討した。

## 【方法】

MDR 陽性の非小細胞性肺癌細胞 (H1299) を 3Gy, 6Gy, 9Gy, 12Gy の放射線照射を施行した 4 群と非照射群の計 5 群に分類した。照射群において照射後 1, 4, 7, 14 日の時点で、(1) 各細胞群に細胞の増殖率 (Replication Rate; RR) と対数増殖係数 (Replication Coefficient; RC) を算出した。(2) さらに各時点の各細胞群に Tc-99m MIBI を投与し、細胞内外の集積比 (CPMin/CPMout) を測定した。(3) 照射後 14 日目の RC と CPMIn/CPMout の関係を検討した。次に BALB/c-nu/nu マウスの胸部背側皮下に同細胞を移植し、腫瘍部を含めた胸部に 9Gy の限局照射を施行し 7 日間飼育した。なおコントロールとして、非照射群を設定した。両群共にドキソルビシンを静脈内に投与し、蛍光イメージングを行い、腫瘍へのドキソルビシンの集積率を算出した。

## 【結果】

(1) 細胞培養実験では放射線非照射群では対数増殖が見られる一方、照射群では照射後 4 日目以降より線量依存的に RR および RC の低下が見られた。(2) CPMIn/CPMout は 9, 12Gy の高線量照射群では 4-14 日目にかけて非照射群と比較して有意に高く、6Gy の中線量照射群では 7 日目にのみ増加を認め、3Gy の低線量照射群ではいずれの期間においても非照射群との間に有意差は認めなかった。(3) RC と CPMIn/CPMout の間には統計学的に有意な負の相関が認められた。(4) 生体マウスにおけるドキソルビシンの集積率は照射群で有意に高かった。

## 【考察】

H1299 細胞は放射線の照射線量に比例して細胞増殖能が抑制された。さらに放射線照射細胞では、Tc-99m MIBI が多く細胞内に停留していることが観察された。Tc-99m MIBI の細胞内移行が受動輸送であることを考慮すると、放射線は能動輸送である細胞外排出系に作用し、その結果 MIBI が細胞内に多く停留していたと考えられた。MDR 抑制効果とその持続期間は照射した放射線の線量に依存し、MDR 抑制効果と細胞増殖抑制効果には高い相関関係が存在していた。

また *in vivo* における蛍光イメージングからも腫瘍を含む放射線照射部位にドキソルビシンの高い停滞が見られ、生体においても放射線の MDR 抑制効果が認められた。以上より、放射線は *in vitro*、*in vivo* で MDR 抑制効果を有することが示唆された。