

論 文 要 旨

The effect of radiation exposure on multidrug resistance: in vitro and in vivo studies using non-small lung cancer cells.

(抗癌剤耐性における放射線照射の影響 非小細胞性肺癌細胞を使用した in vitro, in vivo study)

関西医科大学放射線科学講座
(指導：谷川 昇 教授)

菅野 渉 平

【はじめに】

抗癌剤多剤耐性 (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いる。放射線照射 (照射) が MDR にどのように影響を及ぼすかは明らかにされていない。さらに、MDR を改善させる GG 918 等の MDR modulator が知られているが、臨床的安全性が確立されていない。

【目的】

MDR 関連蛋白の基質である Tc-99mMIBI (MIBI) と Doxorubicin (Dox) を用いて、抗がん剤多剤耐性非小細胞性肺癌細胞における放射線照射の影響を明らかにし、MDR modulator と放射線照射に相乗効果があるかを検討した。

【材料・方法】

非小細胞性肺癌細胞株 (H1299) を使用して下記の検討を行った。

<1> 9Gy 照射後 48 時間培養した細胞と非照射細胞の Pgp と BCRP の免疫細胞化学的染色を行い、発現の程度を Allred score を用いて比較した。<2> *in vitro study*; H1299 を照射後 48 時間培養した群 (3, 6, 9Gy 照射群) と照射していない群 (非照射群) に分け、MIBI の細胞内集積を比較検討した。<3> *In vivo study*; H1299 を左大腿皮下に移植されたヌードマウスを実験に用いた。9Gy 照射後 48 時間飼育したマウス (9Gy 照射マウス) と照射していないマウス (非照射マウス) に分け、Dox を尾静脈から投与した。そして、*in-vivo imaging system* を用い、腫瘍内への Dox 集積量並びにその経時的変化を比較検討した。<4> *modulator in vitro study*; 照射していない細胞 (N)、3Gy (3) もしくは 6Gy (6) 照射し 48 時間培養した細胞を用意し、それぞれに MDR modulator である GG918 (0.1 μ M (N-H, 3-H, 6-H 群), 0.001 μ M (N-L, 3-L, 6-L 群), 0 μ M (N-C, 3-C, 6-C 群)) を加えた。そして、其々の群の MIBI の細胞内集積を測定した。

【結果】

<1> 9Gy 照射した細胞と非照射の細胞の Allred score はともに 8 点/8 点で発現に違いはなかった。<2> 6Gy 及び 9Gy 照射群の MIBI 集積は、非照射群に比べ有意に高かった。<3> 9Gy 照射マウスの腫瘍部は、非照射マウスの腫瘍部と比べ、Dox 集積が高く、Dox の洗い出し率は低かった。<4> N-H, 3-H, 6-H 群の MIBI 集積は、N-C, 3-C, 6-C 群のそれぞれより高かった。N-L 群の MIBI 集積と N-C 群の MIBI 集積に有意な差はなかったが、3-L 群, 6-L 群の MIBI 集積は、3-C 群, 6-C 群のそれぞれに比べて有意に高かった。

【考察】

<2> <3>の結果から、H1299 に 6Gy 以上照射し 48 時間経過すれば MDR が改善されたといえる。<1> の結果からは、照射によって Pgp や BCRP の発現が抑制されていないことが分かる。つまり、6Gy 以上の照射+48 時間の経過は MDR transport function を減少させたと考えられた。

〈4〉の結果から、低濃度の GG918 と低線量照射の併用により MDR を改善させる効果があると考えられた。

【結論】

放射線照射（6Gy 以上）は、H1299 細胞において MDR を減少させた。MDR modulator, GG918 と低線量放射線照射の併用で MDR を改善させる相乗効果がみられた。

（1401 字：スペースなし）