

唾液腺癌の抗癌剤耐性獲得機構

丸川 和也

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 硬組織制御再建学講座

Acquired multidrug resistance in salivary gland adenocarcinoma

KAZUYA MARUKAWA

*Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University*

【目的】

抗癌剤耐性を獲得する機序のうち、薬剤を細胞外へ排出して細胞内濃度を低下させる薬剤排泄ポンプの関与が明らかにされている。薬剤排泄膜結合蛋白の一つである ATP 依存性トランスポーター (ATP-binding cassette transporter : ABC transporter) は、頭頸部癌細胞に発現していることから、抗癌剤耐性獲得機構に ABC トランスポーターの関与が示唆されている。本研究の目的は、ABC トランスポーターである multidrug resistance gene (MDR)-1, multidrug resistance-associated protein (MRP) および解毒機構に関与する glutathione-S-transferase (GST) が、頭頸部癌の中でも抗癌剤低感受性である唾液腺癌の多剤耐性獲得に関与するかを明らかにすることである。

【材料と方法】

ヒト正常唾液腺と唾液腺癌組織における ABC トランスポーターと GST の発現を、免疫染色により検討した。培養細胞を用いた解析では、ヒト唾液腺癌細胞株である HSG 細胞を実験に供した。頭頸部癌に適用されている抗癌剤として、ビンクリスチン (VCR)、タキソール (TXL)、ドキシソルピシン (DOX)、ドセタキセル (DOC)、

5-フルオロウラシル (5-FU)、シスプラチン (CDDP) を用いて 50% 増殖抑制濃度 (IC₅₀) を算定し、薬剤感受性と各種抗癌剤処理による交差耐性について検討した。各種抗癌剤で処理した培養細胞における ABC トランスポーターと GST の遺伝子発現を定量的 PCR 法で検討し、遺伝子産物の発現は Western blot 法で同定した。発現誘導された GST/MRP の機能は、GST/MRP 高発現細胞株を MRP 阻害剤と GST 阻害剤にて処理し、薬剤感受性の変化にて検討した。

【結果】

唾液腺癌細胞株の各種抗癌剤に対する IC₅₀ は、口腔扁平上皮癌細胞株に比べ有意に高値を示した ($p < 0.05$)。唾液腺癌細胞株に対して VCR, DOX, DOC を反復処理すると MDR1, MRP1, GST- π の遺伝子発現が増幅され、蛋白の発現も増加した。GST- π /MRP を高発現した唾液腺癌細胞の IC₅₀ は、MRP 阻害薬と GST 阻害薬によって有意に低下した ($p < 0.05$)。

【結論】

唾液腺癌の抗癌剤耐性獲得機構には、MDR1 の他に基質複合体形成を触媒する GST- π の発現と、MRP による薬剤排泄の亢進が関与する可能性が示唆された。