

# 29Y-am05

腎細胞癌における 5-aza-2'-deoxycytidine と vinblastine の併用効果

○佐藤 洋美<sup>1</sup>, 岩田 紘樹<sup>1</sup>, 鈴木 梨菜<sup>1</sup>, 山田 遼太<sup>1</sup>, 一之宮 紗紀<sup>1</sup>,  
柳原 碧<sup>1</sup>, 岡部 裕之<sup>2</sup>, 関根 祐子<sup>2</sup>, 矢野 友啓<sup>3</sup>, 上野 光一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大院薬 高齡  
者薬剤学, <sup>2</sup>千葉大院薬 実務薬学, <sup>3</sup>東洋大院生命科学 病態制御学)

【背景・目的】腎細胞癌 (RCC) は薬剤抵抗性の高い難治性がんの一つである。また多くのがん細胞ではプロモーター領域の高メチル化により癌抑制遺伝子の発現が不活化されていることが知られている。我々はこれまでに RCC である Caki-1 細胞株において、化学療法薬 vinblastine (VBL) が脱メチル化薬 5-Aza-2'-deoxycytidine (5-Aza) と併用することで感受性が増強することを示してきた。そこで本研究においては、*in vivo* で併用効果を検証し、また RCC の他の株を対象に拡げ、作用の一般化および作用機序の検討を行った。

【方法】ヌードマウスに Caki-1 をマトリゲルと混合して皮下移植し、5-Aza を腹腔内投与し、3日後に VBL を腹腔内投与するというサイクルを週1回、4週間継続し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。腫瘍摘出後には、各種因子の腫瘍内発現量を解析した。またヒト RCC 株の対象に Caki-1 のほか 786-O と A498 を用いて、両薬物の併用効果を *in vitro* において検証した。細胞増殖を MTT 法、細胞周期への影響を flowcytometry、各種因子の発現を real-time PCR および western blotting により解析した。またメチル化による発現制御の影響をメチル化特異的 PCR で確認した。

【結果】Caki-1 移植後の腫瘍重量は最終的に両薬物併用群で無処置群と比較して有意に減少し、各単独群よりも強い抑制を示した。寄与した因子として P-gp 発現の低下、p21 発現の上昇がみられた。*In vitro* の検討より3つの RCC 株全てにおいて両薬物の増殖抑制および細胞死の増強が確認された。

【考察】VBL と 5-Aza が RCC に対して有用な併用療法であることが示された。一方、p21 の発現上昇はメチル化の影響は少なく、脱メチル化非依存的な機序が考えられ、作用点として 5-Aza の脱メチル化を受ける他の因子を探索する必要があると示唆された。