

28R-pm20S

膵臓癌細胞のゲムシタピン感受性増強を目的とした併用薬のスクリーニング

○黒田 広樹¹, 立川 正憲¹, 内田 康雄¹, 寺崎 哲也¹(¹東北大院薬)

【目的】膵臓癌化学療法において、代謝拮抗剤ゲムシタピン(Gem)は第一選択薬である。近年の疫学研究において、renin angiotensin system (RAS) 阻害薬と Gem を併用して服用していた膵臓癌患者の治療成績が良い傾向にあることが報告されている(*Br J Cancer* 103:1644-1648, 2010)ことから、Gem 化学療法の効果を薬物併用によって上昇させ得る可能性が示されている。そこで本研究では、RAS 阻害薬を含めた承認薬の中から、併用によって Gem の抗膵癌活性を増強させる薬物を同定することを目的とした。

【方法】膵臓癌細胞株 AsPC1 を候補化合物の含有培地で培養した後、Gem 及び候補化合物を含む培地に曝露させた。生細胞数を cell counting kit により計測し、Gem 存在下と非存在下の生細胞数から細胞生存率を算出することで、薬物併用効果を評価した。臨床承認薬 62 化合物について探索を行った。

【結果・考察】All trans retinoic acid (ATRA)の併用群において、Gem 単独群と比較して細胞生存率が低下した。Gem の IC₅₀ は、ATRA 併用によって Gem 単独時の 58% まで低下し、ATRA による Gem 感受性増強効果が示された。Gem 存在下では ATRA 1 μM 以上で細胞生存率が低下し、20 μM 以上の濃度でさらに低下した。一方、Gem 非存在下では、ATRA 20 μM 以上の濃度においてのみ、単独での細胞毒性が見られた。以上の結果から、ATRA は 1~20 μM の範囲において、単独では細胞毒性を発現することなく、Gem の抗膵癌活性を増強することが示唆された。これまでに、ATRA は転写活性化因子として、種々の遺伝子の発現を制御することが報告されていることから、Gem の抗癌効果を決定付ける因子の発現を変動させることで Gem の感受性を増強させていると考えられる。