

標 題 : Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel
cytotoxicity in human breast cancer cells
ヒトの乳癌細胞におけるパクリタキセル*の細胞毒性に対する
 γ -リノレン酸およびオレイン酸の影響 *抗癌剤

著 者 : J. A. Menéndez, et al. (スペイン マドリード 大学病院 12 de Octubre
内科的腫瘍学科)

掲 載 誌 : Eur. J. Cancer 37: 402-413 (2001)

要 旨 : 食事介入が癌の化学療法の有効性を改善するであろうと示唆される。
パクリタキセルと脂肪酸の γ -リノレン酸(GLA, 18:3n-6)およびオレイン酸
(OA, 18:1n-9)を組合せた in vitro の細胞毒性を、ヒト乳癌 MDA-MB-231 細胞で
我々は観察した。
細胞を IC₅₀ および IC₇₀(それぞれ 50 および 70%抑制濃度)値のパクリタキセル
単独に曝したときおよびパクリタキセルに曝す前または曝しながら脂肪酸を補給
したときに得られた IC₅₀ および IC₇₀ を比較して、化学的感受性に対する脂肪酸の
影響を測定した。
細胞増殖の抑制を測定するため、3-4,5-ジメチルチアゾール-2-イル-2,5-ジフェ
ニル-テトラゾリウム ブロマイド(MTT)試験を用いた。
 γ -リノレン酸自体が抗増殖作用を示し、細胞レベルでの γ -リノレン酸-パ
クリタキセル相互作用をイソボログラムおよび組合せ指数(CI)法で評価した。
 γ -リノレン酸およびパクリタキセルを細胞培養に同時に 24 時間加えたとき
に薬剤相互作用は顕著に相乗的であると、50 および 70%の等効果値での等効果
曲線解析で明らかになった。
 γ -リノレン酸とパクリタキセルの等モル組合せでMDA-MB-231細胞に24時
間さらすと全ての作用値で中程度の相乗効果が得られると、半有効原則および組
合せ指数(CI)法を用いる相互作用評価で示されたので、イソボログラム分析の結
果と一致する。
パクリタキセル(24時間)に続けて γ -リノレン酸(24時間)にさらすと相加効果
しか観察されなかった。
脂質過酸化阻害剤のビタミン E によってパクリタキセル化学感受性の γ -リノ
レン酸介在上昇一部が無効となったので、パクリタキセル毒性の増強作用達成で
 γ -リノレン酸の酸化状態の限定的な影響が示唆される。
オレイン酸(非過酸化性の脂肪酸)をパクリタキセルと組合せたとき、オレイン酸
をパクリタキセルと同時に用いたときに化学感受性の増進がみられたが、 γ -リノ
レン酸よりは目立たなかった。

パクリタキセルに 24 時間さらす前のオレイン酸による MDA-MB-231 細胞の 24 時間前処理で、高オレイン酸濃度では両者を同時にさらすよりも大きなパクリタキセル感受性の増進が得られた。

パクリタキセルに対するオレイン酸による増感作用は、脂肪酸自体の細胞毒性が原因ではない。

これらの観察結果をさらに 3 種類の乳癌細胞系(SK-Br3、T47D および MCF-7) に拡張したときに、 γ -リノレン酸をパクリタキセル同時にさらすと相乗効果もたらされた。

パクリタキセルに続く γ -リノレン酸による前処理は全細胞系で加算効果もたらされた。

パクリタキセルとオレイン酸を同時にさらすと T47D および MCF-7 細胞でパクリタキセルの細胞毒性が高まり、SK-Br3 細胞は高まらなかったが、オレイン酸による前処理では全 3 細胞系でパクリタキセル感受性が上昇しなかった。

比較するためにパクリタキセルの化学感受性に対する他の脂肪酸の作用を検討した：パクリタキセル細胞毒性の増進で γ -リノレン酸が最も強力で、 α -リノレン酸(ALA; 18:3n-3)、エイコサペンタエン酸(EPA; 20:5n-3)およびドコサヘキサエン酸(DHA; 22:6n-3)が続いたが、リノール酸(LA; 18:2n-6)はパクリタキセルの毒性を高めなかった。

パクリタキセル治療における腫瘍細胞の化学感受性を変えるものとして脂肪酸を使用することを、これらの観察結果は実験的に裏付ける。

キーワード： パクリタキセル、 γ -リノレン酸、オレイン酸、乳 癌、化学療法
