

氏名	武 知 貞 士		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博乙第3716号		
学位授与の日付	平成14年 3月25日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	抗癌性代謝拮抗剤の感受性規定因子の検索とその制御に関する研究		
論文審査委員	教授 綿矢 有佑	教授 成松 鎮雄	教授 亀井 千晃

学位論文内容の要旨

癌に対する治療法を向上させるには、効果と安全性が実証済みの既存抗癌剤を更に有効に使用していくための手法を開発していくことは、新規抗癌剤開発と同様に意義深い。5-fluorouracil (5-FU) は適応癌種が多く、半世紀近くも臨床で使用されてきた。本研究では、5-FU の抗腫瘍効果を左右する感受性規定因子に着目し、以下の検討を実施した。

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は 5-FU の分解を司る律速酵素であり、腫瘍内の DPD は感受性規定因子の一つとして有力視されている。そこで、DPD 阻害剤としてウラシル及び 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) を用い、腫瘍内 DPD 活性制御による 5-FU の効果増強を基礎的に検討した。両阻害剤は、濃度依存的に 5-FU の酵素的分解を抑制し、5-FU の腫瘍細胞増殖抑制効果を増強した。更に、DPD 活性が高い腫瘍細胞をヌードマウスの皮下に移植し、5-FU のプロドラッグである tegafur 単独投与と tegafur/CDHP 併用投与による最大腫瘍増殖抑制率を比較したところ、併用群の方が約 30% 有意に高かった。一方体重変動及び 5-FU の血中濃度推移は両群にてほぼ同等であった。また CDHP 単独投与群では腫瘍増殖抑制、体重変動共に認められなかった。以上の結果より、DPD 阻害剤は DPD 活性が高い腫瘍に対して 5-FU の抗腫瘍効果を選択的に増強することが示唆された。

ヒト胃癌細胞株とその 5-FU 耐性株の遺伝子発現様式を differential display 法及び cDNA array 法により比較したところ、耐性株で高発現していた遺伝子 49 種と低発現していた遺伝子 100 種を検索した。次に 3 組の細胞（親株及び 5-FU 耐性株）を用いて 35 種の遺伝子発現をノーザンハイブリダイゼーション法により解析したところ、3 種の遺伝子が 3 組中 2 組の耐性細胞で発現亢進し、2 種の遺伝子が 3 組中 2 組の耐性細胞で発現低下していた。これらの遺伝子は 5-FU 耐性に関連しているか、または耐性獲得に伴う細胞の形質変化により発現が変動した可能性が考えられた。このうち、耐性株で発現亢進していた equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1) について更に検討すると、ヒト胃癌組織中の ENT1 発現量と同一組織の 5-FU 感受性は有意な逆相関を示した ($r = -0.48, p = 0.0053$)。この結果より ENT1 は 5-FU 感受性規定因子の有力な候補であることが示唆された。

本研究にて、DPD 阻害剤は DPD 活性が高い腫瘍に対して 5-FU の効果を増強することを実証したことは、臨床における 5-FU 投与法の改良に繋がると期待される。また、本研究のような手法で選択された複数の感受性規定因子を測定することにより 5-FU の臨床効果予見性が向上すれば、5-FU を用いたテーラーメイド医療の実現に繋がることが期待される。

本研究では、抗癌性代謝拮抗剤である 5-fluorouracil (5-FU) の抗腫瘍効果を左右する感受性規定因子に着目し、以下の研究を行った。

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は 5-FU の分解を司る律速酵素であり、腫瘍内の DPD は 5-FU の感受性規定因子の一つとして有力視されている。DPD 阻害剤であるウラシル及び 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) は、濃度依存的に 5-FU の酵素的分解を抑制し、5-FU の腫瘍増殖抑制効果を増強した。更に、DPD 活性が高い腫瘍細胞をヌードマウスの皮下に移植し、5-FU のプロドラッグである tegafur 単独投与と tegafur/CDHP 併用投与による最大腫瘍増殖抑制率を比較したところ、併用群の方が約 30% 有意に高かった。一方体重変動及び 5-FU の血中濃度推移は両群にてほぼ同等であった。以上の結果より、DPD 阻害剤は DPD 活性が高い腫瘍に対して 5-FU の抗腫瘍効果を選択的に増強することを明らかにした。

更に、ヒト胃癌細胞株とその 5-FU 耐性株の遺伝子発現様式を differential display 法及び cDNA アレイ法により比較したところ、発現変動していた遺伝子 149 種を検索した。次に 3 組の細胞 (親株及び 5-FU 耐性株) を用いて 35 種の遺伝子発現をノーザンハイブリダイゼーション法により比較したところ、5 種の遺伝子が 3 組中 2 組の耐性細胞で発現亢進または低下していた。このうち耐性株で発現亢進していた equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1) について更に検討したところ、32 症例のヒト胃癌組織中の ENT1 発現量と同一組織の 5-FU 感受性は有意な逆相関を示した ($r = -0.48$, $p = 0.0053$)。この研究成果より、ENT1 は 5-FU 感受性規定因子の有力な候補であると判明した。

この論文は学術上極めて興味深いものであり、博士の学位に値するものと認める。