氏　　　　名	月岡　清夏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4367 号
学位授与の日付	平成２３年９月３０日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 （学位規則第５条第２項該当）
学位論文の題目	大腸癌に対する 5-フルオロウラシル系抗癌剤と葉酸製剤ロイコボリンとの併用療法に関する基礎的研究
論文審査委員	教授 佐々木　健二　准教授 有元　佐賀惠　准教授 大河原　賢一

学位論文内容の要旨

5-フルオロウラシル（5-FU）は活性代謝物，FdUMP が *de novo* DNA 合成の律速酵素である thymidylate synthase（TS）及び 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と ternary complex を形成することで TS 活性を阻害し，抗腫瘍効果を発揮する．その際，テトラヒドロ葉酸の供与体であるロイコボリン（LV）は 5-FU の効果を増強する．本研究では 5-FU のプロドラッグである経口抗癌剤 S-1 と LV との併用療法の有用性検討として次の 3 項目，①還元型葉酸の測定系の確立，②ヒトに近い還元型葉酸レベルの動物モデルの作製，③S-1 と LV との併用効果の評価とその薬効予測因子の探索を行い，次の事項を明らかにした．1) 葉酸の中で還元型のみを測定できる系を構築した．0.025 から 0.25 μmol/L の濃度域で直線性が得られ，腫瘍組織内の還元型葉酸量の測定に適用可能であった．2) LV の効果が過小評価されてきた通常のヌードマウス背部皮下移植モデルで腫瘍内の還元型葉酸量を定量したところ，ヒト臨床癌と比較して約 2 倍高値であった．そのため，臨床に近い腫瘍内葉酸量の動物モデルの作製を目標とし，種々の検討を加えた結果，食餌中の葉酸量を 1/20 にすることで還元型葉酸レベルが低い臨床癌モデルを作製できた．3) 低葉酸モデルマウスを用いて S-1 と LV との併用効果と，葉酸の細胞内取り込みと蓄積に関与する folylpolyglutamate synthase（FPGS）の発現量との関連性を検討した．ヒト大腸癌株 HCT-15 を背部皮下に移植した低葉酸モデルマウスに S-1 (8.3 mg/kg/day) と LV (10 mg/kg)を投与すると腫瘍中の還元型葉酸量は増加し，TS 阻害効果が長時間持続し，S-1 の増殖阻害効果が 64.2%から 80.1%へと有意（$p<0.005$）に増強した．それに対して，shRNA で FPGS 発現を抑制した場合，LV 投与によって還元型葉酸量は上昇せず，S-1 の効力に対する増強作用も認められなかった．これらの結果から大腸癌患者に対して S-1 と LV との併用療法が有用であり，特に腫瘍の FPGS 発現量が高い患者に高い効果が期待できる．今後，臨床試験での検証が必須であるが，簡便に FPGS を測定できる診断法を開発し，S-1 と LV との併用療法が有効な患者を選別して個別化医療へ展開したい．

論文審査結果の要旨

5-フルオロウラシル（5-FU）は活性代謝物，FdUMPが*de novo* DNA合成の律速酵素であるthymidylate synthase（TS）及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸とternary complexを形成することでTS活性を阻害し，抗腫瘍効果を発揮する。その際，テトラヒドロ葉酸の供与体であるロイコボリン（LV）は5-FUの効果を増強する。本研究では5-FUのプロドラッグである経口抗癌剤S-1とLVとの併用療法の有用性検討として次の3項目，①還元型葉酸の測定系の確立，②ヒトに近い還元型葉酸レベルの動物モデルの作製，③S-1とLVとの併用効果の評価とその薬効予測因子の探索を行い，次の事項を明らかにしている。1) 葉酸の中で還元型のみを測定できる系を構築し，この測定系は0.025から0.25 μmol/Lの濃度域で直線性が得られ，腫瘍組織内の還元型葉酸量の測定に適用可能であった。2) LVの効果が過小評価されてきた通常のヌードマウス背部皮下移植モデルで腫瘍内の還元型葉酸量を定量したところ，ヒト臨床癌と比較して約2倍高値であったことから，臨床に近い腫瘍内葉酸量の動物モデルの作製を目指して種々の検討を加え，食餌中の葉酸量を1/20にすることで還元型葉酸レベルが低い臨床癌モデルを作製した。3) 低葉酸モデルマウスを用いてS-1とLVとの併用効果と，葉酸の細胞内取り込みと蓄積に関与するfolylpolyglutamate synthase（FPGS）の発現量との関連性を検討し，ヒト大腸癌株HCT-15を背部皮下に移植した低葉酸モデルマウスにS-1とLVを投与すると腫瘍中の還元型葉酸量は増加し，TS阻害効果が長時間持続し，S-1の増殖阻害効果が有意に増強した。それに対して，shRNAでFPGS発現を抑制した場合，LV投与によって還元型葉酸量は上昇せず，S-1の効力に対する増強作用も認められなかった。これらの結果から大腸癌患者に対してS-1とLVとの併用療法が有用であり，特に腫瘍のFPGS発現量が高い患者に高い効果が期待できた。

以上，本論文はFPGSがS-1とLVとの併用療法の薬効予測因子となる可能性を示し，更に，個別化医療への展開の可能性を示したものであり，薬学領域における博士論文として評価出来るものと考える。