

論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1232 号	氏名	松岡 永
学位論文題目	Comprehensive evaluation of the response of genes to the administration of the antitumor drug S-1 using a low density array		
論文の要約			
<p>〈背景〉 新規抗癌剤S-1はDIF (dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine) で1M tegafur、0.4M gimeracil、1M oteracilからなる。これまでin vitroや皮下移植動物モデルで5-FUを含む化学療法の効果予測遺伝子の研究がなされてきた。癌治療において新しいレジメンの研究やデザインをする上で実験モデルは非常に重要である。皮下移植腫瘍モデルは腫瘍の増大が速く、化学療法の感受性もよいとされており、薬物動態や転移パターンも人間と異なる。一方、同所移植腫瘍モデルでは転移パターンや薬物動態が人間と酷似している。我々は転移様式が人間に酷似した肺癌同所移植腫瘍モデルを確立してきた。今回、抗腫瘍剤S-1の化学療法感受性に関係のある遺伝子を同定するため4種類のヒト由来肺癌同所移植モデルにおいてlow density arrayをもちいて93遺伝子の発現を分析した。</p>			
<p>〈方法〉 6週齢オスSCIDマウスに4種類のヒト肺癌由来の細胞株 (Lu99株、Lu130株、LC6株、A549株) を移植した。これらの4細胞株は皮下移植モデルにおいて異なるTGI (tumor growth inhibition:TGI) 比を有していることから選択した。腫瘍の有無はマウスを犠牲させて確認した。腫瘍移植の成功率は50~75%であった。 腫瘍移植後6週間でそれぞれ3検体採取し、治療前検体とした。その後、残ったマウスをS-1治療群とコントロール群に分け、5日間投与2日間休薬のサイクルでS-1を10mg/kgで経口投与した。コントロール群にはS-1の溶媒である0.5%HPMCを経口投与し、これを3サイクル施行した。抗腫瘍効果と副作用について評価した。腫瘍体積=腫瘍の長さ×幅²/2で計算した。相対的腫瘍体積 (RTV) =腫瘍体積/薬剤投与前体積で計算した。TGI比 (%) = (1 - S-1群平均RTV/コントロール群平均RTV) ×100で計算した。副作用はマウスの体重で評価した。遺伝子発現はlow density arrayを用いた。</p>			
<p>〈結果〉 TGI比はLu99株、Lu130株、LC6株、A549株でそれぞれ34.6、37.5、32.1、3.6%であった。Lu130株とLC6株では皮下移植腫瘍と似た結果 (Lu130株 38vs31% ; LC6株 32vs45%) であったが、Lu99株とA549株では異なっていた (Lu99株 35vs62% ; A549株 3.6vs56%)。薬剤投与前群とコントロール群との間で遺伝子発現の変化はLu99株ではMTHFD1Lの1遺伝子、Lu130株ではPRSS2、UPP1、MTHFD1Lの3遺伝子、LC6株ではERCC2、GPX2、LM07、FOLH1、GART、TCF7L1、TGFA、MSH2、ABCB1の9遺伝子、A549株ではTK1、DHFR、DUT、CCNH、E2F1、SHMT1、MTHFS、FOLR1、ABCC2の9遺伝子で有意な変化を認めた。S-1群とコントロール群との間で遺伝子発現の変化は、Lu99株ではPRSS3、ABCC4、TK1、MTHFD1Lの4遺伝子、Lu130株ではUPP1の1遺伝子、LC6株ではSART2、ASL、LM07、IL2ORA、FOLH1、GARTの6遺伝子、A549株では、SHMT1、MTHFR、TXN、ALDH2、CMPK、ASLの6遺伝子で有意な変化を認めた。TGI比と細胞株の遺伝子発現では5つの遺伝子で相関を認めた。ABCC2、TST、ABCC1で負の相関、TK1とERCC2で正の相関を認めた。</p>			
<p>〈結語〉 ABCC1、ABCC2、TST、TK1およびERCC2遺伝子発現がS-1の抵抗性に関与している可能性が示された。</p>			