

論 文 内 容 要 旨

題目 Comprehensive evaluation of the response of genes to the administration of the antitumor drug S-1 using a low density array
(Low density array を用いた抗腫瘍剤 S-1 の応答遺伝子の包括的評価)

著者 HISASHI MATSUOKA, KAZUYA KONDO, HIROMITSU TAKIZAWA, HARUHIKO FUJINO, ETSUKO SAKAMOTO, JUNJI UCHIDA, KOH UYAMA, HIROAKI TOBA, KOICHIRO KENZAKI, SHOJI SAKIYAMA and AKIRA TANGOKU
平成 27 年発行 International Journal of Oncology に掲載予定

内容要旨

新規抗癌剤の開発や臨床効果予測のための実験モデルの確立は必要不可欠である。これまでマウスの皮下移植モデルにおける抗癌剤の抗腫瘍効果や遺伝子発現の変化についての報告はしばしば行われてきた。

われわれは肺癌細胞株を SCID マウスの左肺に同所性に移植し、高率にリンパ節転移や血行性転移を生じるモデルを確立している。この転移様式は、臨床における肺癌の転移様式に酷似している。今回はまず基礎的検討として、ヒト肺癌細胞株を SCID マウスの肺に移植することにより同所移植肺癌モデルを作成し、本モデルの腫瘍中の遺伝子発現と S-1 の抗腫瘍効果との関連を検討することにより、S-1 感受性因子および応答性因子と探索する研究を行った。

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 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。その後、抗腫瘍効果と副作用について評価した。腫瘍体積を腫瘍の長さ×幅²/2で計算し、さらに相対的腫瘍体積 (RTV) を腫瘍体積/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。

様式(8)

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 35 vs 62% ; 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、LMO7、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、LMO7、IL20RA、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。すなわち、ABCC2、TST、ABCC1で負の相関、TK1とERCC2で正の相関を認めた。

以上の結果より、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。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1232号	氏名	松岡 永
審査委員	主査 島田光生 副査 井本逸勢 副査 西岡安彦		

題目 Comprehensive evaluation of the response of genes to the administration of the antitumor drug S-1 using a low density array

(Low density array を用いた抗腫瘍剤 S-1 の応答遺伝子の包括的評価)

著者 HISASHI MATSUOKA, KAZUYA KONDO, HIROMITSU TAKIZAWA, HARUHIKO FUJINO, ETSUKO SAKAMOTO, JUNJI UCHIDA, KOH UYAMA, HIROAKI TOBA, KOICHIRO KENZAKI, SHOJI SAKIYAMA and AKIRA TANGOKU

平成 27 年発行 International Journal of Oncology に掲載予定
(主任教授 丹黒 章)

要旨 新規抗癌剤の開発や臨床効果予測のための実験モデルの確立は必要不可欠である。申請者らは、肺癌細胞株を SCID マウスの左肺に同所移植し、高率にリンパ節転移や血行性転移を生じる臨床肺癌の転移様式に酷似したモデルを確立している。

今回、この同所モデルを用いて、腫瘍中の遺伝子発現と経口抗癌剤 S-1 の抗腫瘍効果との関連を検討し、S-1 感受性因子および応答性因子を探索するために以下の研究を行った。

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。腫瘍移植後6週間でマウスを犠死させ腫瘍の有無を確認後、それぞれ3検体を治療前検体

とした。残ったマウスをS-1群と対照群に分け、S-1群にはS-1 10mg/kgを5日投与2日休薬のサイクルで、対照群にはS-1の溶媒を3サイクル経口投与し、抗腫瘍効果と副作用について評価した。腫瘍体積は腫瘍長×幅²/2とし、相対的腫瘍体積relative tumor volume (RTV) は腫瘍体積/薬剤投与前体積で、tumor growth inhibition (TGI) 比率は $(1 - S-1群平均RTV/対照群平均RTV) \times 100$ で計算した。副作用はマウス体重で評価し、遺伝子発現は低濃度アレイを用いた。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) 腫瘍移植の成功率は50~75%であった。
- 2) TGI比率は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であったが、Lu99株とA549株では異なっていた。全体的に同所移植肺癌では、皮下移植肺癌に比較してTGIは低下していた。
- 3) 薬剤投与前と対照群との間で遺伝子発現の変化はLu99株では1遺伝子、Lu130株では3遺伝子、LC6株では9遺伝子、A549株では9遺伝子で有意な変化を認めた。
- 4) S-1群と対照群との間で遺伝子発現の変化はLu99株では4遺伝子、Lu130株では1遺伝子、LC6株では6遺伝子、A549株では6遺伝子で有意な変化を認めた。
- 5) TGI比率と対照群の遺伝子発現では5つの遺伝子すなわち、*ABCC1*、*ABCC2*、*TST*で負の相関、*TK1*と*ERCC2*で正の相関を認めた。

以上の結果より、*ABCC1*、*ABCC2*、*TST*、*TK1*および*ERCC2*遺伝子発現がS-1の自然耐性に関与している可能性が示された。

本研究は肺癌の術後治療薬S-1に対する治療抵抗因子を初めて同定したもので肺癌のテーラメイド治療の発展に貢献するものであり、学位授与に値すると判定した。