



Additive effects of oral fluoropyrimidine derivative S-1 and radiation on human hypopharyngeal cancer xenografts

中川, 貴博

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4330

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004330>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 中川 貴博
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)
学 位 記 番 号 博い第 1930 号
学位授与の 要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付 平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Additive effects of oral fluoropyrimidine derivative S-1 and radiation on human hypopharyngeal cancer xenografts(下咽頭癌に対する放射線と経口フッ化ピリミジン系抗癌剤 S-1 併用による相乗効果について—癌移植マウスを用いた検討—)

審 査 委 員

主 査 教 授 藤澤 正人
教 授 田原 真也
教 授 古森 孝英

<はじめに>

5 FU は頭頸部癌の治療において広く用いられてきた抗癌剤だが、それ自体の抗腫瘍作用に加え、放射線増感作用を有するため放射線との併用により良好な治療成績が多数報告されている。S-1 はテガフル (FT)、ギメラシル (CDHP)、オテラシルカリウム (Oxo) の 3 成分を含有する新たな経口抗癌剤であり、FT が体内で 5 FU の活性代謝物である 5-フルオロヌクレオチドに変換し抗腫瘍効果を発揮し、CDHP が 5 FU の分解酵素である DPD を阻害することで 5 FU の血中濃度を上昇させ抗腫瘍効果を増強し、Oxo が消化管組織に分布し消化管障害（下痢、恶心、嘔吐）を軽減するとされている。S-1 は既に頭頸部癌を含め、胃癌、大腸癌など悪性腫瘍に広く用いられており、良好な抗腫瘍効果が報告されているが、S-1 と放射線治療との同時併用による放射線増感作用についての基礎的な検討は行われていなかった。そこで、今回我々はヒト下咽頭癌移植マウスをモデルとし DNA マイクロアレイ法を用いて、S-1 と放射線との相乗効果について検討を行ったので、その結果を報告する。

<方 法>

ヒト下咽頭癌細胞 H891 をヌードマウスの大腿部皮下に移植後、腫瘍体積が 100~150mm³ に達した時点で、①S-1 投与群 ②放射線 (RT) 群 ③S-1+RT 併用群 ④対照群以下の 4 群（各群 6 匹）に分けた。S-1 の投与量は体重あたり 0.1mg/g とし、14 日間連続投与を行った。RT は day1 と day8 に 2.0Gy の照射量とした。腫瘍体積を day14 まで測定し、各群の比較を行った。Day14 に腫瘍を摘出し、132 種の遺伝子発現について DNA マイクロアレイを用いて検討した。132 種の内訳は、核酸代謝関連遺伝子 35 種、DNA 修復遺伝子 16 種、薬剤耐性遺伝子 7 種、癌化関連遺伝子 71 種、ハウスキーピング遺伝子（対照用）3 種とした。

<結 果>

放射線と S-1 の同時併用による相乗効果

S-1 と RT 併用群は他の 3 群に比べて、有意に腫瘍増殖が抑制されていた。S-1 投与群に比べて、day9 から統計学的に有意差を認め ($p=0.048$)、その差は day14 に最も大きくなった ($p=0.01$)。RT 群との比較では、day7 から有意差を認め ($p=0.045$)、day14 で最も大きくなった。また day14 には S-1 と RT との相乗効果を認めた ($p=0.019$)。

マイクロアレイによる解析結果

S-1 と RT 併用群において 53 の遺伝子発現が抑制されていた。S-1 群との比較では、ENT1、TOP2A、DNMT3A、SERPINE1、TEK の 5 遺伝子の発現が有意に抑制され、ITGB1 の発現は有意に増加していた。RT

群との比較では、RRM1、POLD、TP、CD34、CTNNB1、FGF2 の 6 遺伝子の発現が有意に抑制されていた。

<考 察>

近年の頭頸部癌の治療において、放射線と抗癌剤を組み合わせる放射線化学治療がますます重要な役割を占めるようになってきている。5 FU は放射線増感作用を期待され多くの臨床の場で使用されてきており、その作用は放射線によりダメージを受けた腫瘍細胞の DNA 修復を抑制するためと考えられている。S-1 は 5FU のプロドラッグであるテガフルを含有した経口抗癌剤でありその有効性に関しては数多く報告されている。しかしながら S-1 と放射線の相乗効果についてはこれまで基礎的な検討はされていなかった。今回の下咽頭癌移植マウスを用いた検討では、S-1 と RT の併用群において S-1 群、RT 群に比べて有意な腫瘍増殖抑制効果を認めた。特に day14 には相乗効果を認め、S-1 が抗腫瘍効果に加えて放射線増感作用を有することを示唆していると考えられた。DNA アレイを用いた遺伝子発現の検討では、S-1 群に比べて併用群では 5 遺伝子の発現が有意に抑制されていた。この中で TOP2 は DNA 修復に関連しており、併用群における有意な抑制が相乗効果に関係していると考えられた。一方、ENT1 は抗癌剤への感受性と関連しているため、その抑制は腫瘍抑制効果にはマイナスに作用している可能性がある。RT 群との比較では 6 遺伝子の発現が抑制されていた。このうち TP と FGF2 は腫瘍での血管新生因子と関連しているため、これらの抑制は相乗効果に関係していると考えられた。さらに併用群では DNA 修復遺伝子である POLD がより抑制されていることから、S-1 を加えることで RT 単独よりも放射線による腫瘍細胞の DNA ダメージの修復がより抑制されていると考えられた。

<結 語>

今回我々は動物モデルを用いた検討で、S-1 と放射線併用による相乗効果を確認した。今後更なる検討を加え、頭頸部癌治療における有効な放射線化学療法のプロトコールを確立したい。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|---|--|-------|-------|
| 受付番号 | 甲 第1931号 | 氏名 | 中川 貴博 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Additive effects of oral fluoropyrimidine derivative S-1 and radiation on human hypopharyngeal cancer xenografts | | |
| 下咽頭癌に対する放射線と経口フッ化ピリミジン系抗癌剤 S-1 併用による相乗効果について一癌移植マウスを用いた検討 | | | |
| 審査委員 Examiner | 主査 Chief Examiner | 梅原 五人 | |
| | 副査 Vice-examiner | 田原 真也 | |
| | 副査 Vice-examiner | 古森 范美 | |
| 審査終了日 | 平成 20 年 2 月 20 日 | | |

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

頭頸部癌の治療においては抗癌剤として5FU が広く用いられてきたが、5FU はそれ自体の抗腫瘍作用に加え、放射線増感作用を有するため放射線との併用により良好な治療成績が得られている。今回、本研究で用いられた新たな経口抗癌剤である S-1 は、テガフル(FT)、ギメラシル(CDHP)、オテラシルカリウム(Oxo)の 3 成分を含有し、FT は体内で5FU の活性代謝物である 5-フルオロヌクレオチドに変換し抗腫瘍効果を発揮し、CDHP は5FU の分解酵素である DPD を阻害し5FU の血中濃度を上昇させ抗腫瘍効果を増強し、Oxo は消化管組織に分布し消化管障害(下痢、悪心、嘔吐)を軽減する。S-1 は既に頭頸部癌を含め、胃癌、大腸癌など悪性腫瘍の治療に広く用いられており、良好な抗腫瘍効果が報告されているが、S-1 と放射線治療との同時併用による放射線増感作用についての基礎的な検討は行われていない。そこで、著者らはヒト下咽頭癌移植マウスをモデルとし S-1 と放射線の抗腫瘍効果における相乗効果について検討を行った。

ヒト下咽頭癌細胞 H891 をヌードマウスの大腿部皮下に移植後、腫瘍体積が 100～150mm³ に達した時点で、①S-1 投与群 ②放射線(RT)群 ③S-1+RT 併用群 ④対照群以下の 4 群(各群 6 因)に分けた。S-1 の投与量は体重あたり 0.1mg/g とし、14 日間連続投与を行った。RT は day1 と day8 に 2.0Gy の照射量とした。腫瘍体積を day14 まで測定し、各群の比較を行った。Day14 に腫瘍を摘出し、132 種の遺伝子発現について DNA マイクロアレイを用いて検討した。132 種の内訳は、核酸代謝関連遺伝子 35 種、DNA 修復遺伝子 16 種、薬剤耐性遺伝子 7 種、癌化関連遺伝子 71 種、ハウスキーピング遺伝子(対照用)3 種とした。

S-1 と RT 併用群は他の 3 群に比べて、有意に腫瘍増殖が抑制されていた。S-1 投与群に比べて、day9 から統計学的に有意差を認め($p=0.048$)、day14 に最大であった($p=0.01$)。RT 群との比較では、day7 から有意差を認め($p=0.045$)、day14 で最大であった。また、day14 には S-1 と RT との相乗効果を認めた($p=0.019$)。マイクロアレイによる解析結果では、S-1 と RT 併用群において 53 の遺伝子発現が抑制されていた。S-1 群との比較では、ENT1、TOP2A、DNMT3A、SERPINE1、TEK の 5 遺伝子の発現が有意に抑制され、ITGB1 の発現は有意に増加していた。RT 群との比較では、RRM1、POLD、TP、CD34、CTNNB1、FGF2 の 6 遺伝子の発現が有意に抑制されていた。

今回の下咽頭癌移植マウスを用いた検討では、S-1 と RT の併用群において S-1 群、RT 群に比べて有意な腫瘍増殖抑制効果を認め、S-1 が抗腫瘍効果に加えて放射線増感作用を有することが示唆された。DNA アレイを用いた遺伝子発現の検討では、S-1 群に比べて併用群では 5 遺伝子、RT 群との比較では 6 遺伝子の発現が抑制されていた。そのうち TOP2、TP、FGF2、POLD は、とくに今回の腫瘍増殖抑制における相乗効果に関与していることが示唆された。

本研究は、経口抗癌剤 S-1 と放射線併用による抗腫瘍効果における相乗作用について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったヒト下咽頭癌においてその相乗効果のメカニズムに関する重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。