

71 DNA 修復遺伝子解析による抗癌剤効果予測因子の確立

掛地 吉弘

本研究の目的は、消化器癌の標準治療で用いられる 5-fluorouracil (5-FU) や Platinum (CDDP、L-OHP) について作用点を探索して感受性を規定している分子を同定し、治療効果の predictive marker の確立を目指すことである。

大腸癌における DNA 修復遺伝子 *FANCF* の過剰発現は MLH1 を介して癌細胞の 5-FU 耐性化を引き起こし、*FANCF* 発現が高い症例で 5-FU を含む術後化学療法の治療効果が少なくなることが認められた。

p53 が正常に機能するヒト大腸癌細胞株 HCT116 において、Trifluridine (FTD) 接触時に、1) 複製ストレス応答が活性化すること、2) その後 p53-p21 経路が活性化すること、3) 細胞はゲノム DNA が複製を完了した G2 期で停止し、M 期への進行が抑制されること、4) M 期進行に必須の CyclinB1-Cdk2 のタンパク量が消失することが明らかになった。

HCT116 にオキサリプラチンを曝露させると miR-34a 前駆体が誘導され、E2F1/核型 dUTPase が抑制され、dTTP 量は低下した。オキサリプラチン曝露による dTTP 枯渇は、5-FU (FdUMP) による TS 阻害時の dUTP/dTTP 量比増加をさらに亢進させ、dUTP のゲノム DNA への取込みを促進すると考えられ、DNA 鎖切断を介する細胞殺傷能、ひいては抗腫瘍効果を高めると予想された。

オキサリプラチンによる p53 活性化と抗腫瘍効果発現機序のモデル

