

難治性がんに分類される膵臓がんの化学療法において、ゲムシタビン抵抗性の獲得は臨床上問題である。本研究は、膵臓がん手術検体及び細胞株を用いて、ゲムシタビン抵抗性の分子機構に基づく効果予測マーカーの確立と、奏効率向上を目指したゲムシタビン抵抗性解除の基盤構築を目的とした。具体的には、ヒト膵臓がんの手術検体を用いて、ゲムシタビン薬効発現の律速酵素であるデオキシシチジンキナーゼ deoxycytidine kinase (dCK) のタンパク質発現量が、奏効性を反映するパラメーターと相関する傾向を示すことを見出した。さらに、ゲムシタビン奏効性の向上を目指した化学補助療法の確立を目的として、併用によって dCK の転写活性の増加を示し、かつゲムシタビンの膵がん細胞増殖抑制活性を濃度依存的に増強する臨床処方薬 all trans-retinoic acid (ATRA) を培養細胞レベルで同定した。以上の結果から、膵臓がん組織中における dCK タンパク質発現量が、ゲムシタビン薬効発現予測マーカーとして有用であるとともに、dCK 発現量を増加させることがゲムシタビンの抵抗性解除機構の一つであることが示唆された。特に ATRA は、dCK の発現量増加を介して、ゲムシタビン抵抗性を解除する可能性が示された。

膵臓がん細胞のゲムシタビン抵抗性解除機構における deoxycytidine kinase (dCK) の位置付けと併用薬による薬効増強戦略

