

特別講演

主催 埼玉医科大学消化器外科・一般外科Ⅱ ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会  
平成13年7月13日 於 埼玉医科大学第四講堂

## Tumor-Tailored Chemotherapy by Identification and Analysis of Tumor Response Determinants

Peter V Danenberg, PhD

(Professor, University of Southern California School of Medicine,  
Department of Biochemistry and Molecular Biology)

進行再発大腸癌の化学療法における Key drug は 5-fluorouracil (5-FU) である。生体内に投与された 5-FU は、分解系の律速段階の酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase. (DPD) により解毒され、標的酵素である thymidylate synthase (TS) に結合して DNA の合成阻害により抗腫瘍効果を発揮する。したがって、これらの酵素の多寡により、抗腫瘍効果が決定される可能性が考えられ、さらには最近では 5-FU のリン酸化に関与する thymidine phosphorylase (TP) の多寡も抗腫瘍効果に関与する可能性が示されている。

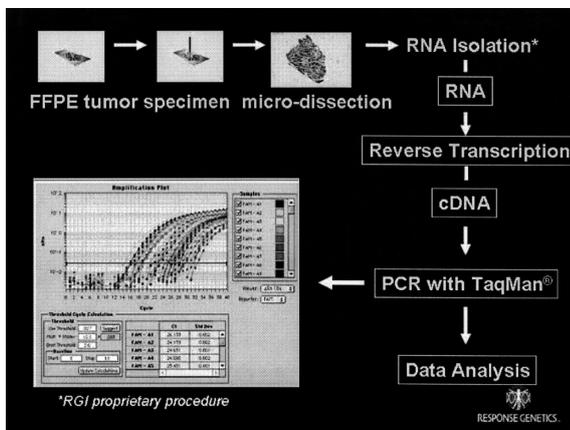
従来、これらの酵素の発現の検討は、新鮮凍結材料を用いた酵素活性や mRNA レベルでの発現から行われていた。演者は、パラフィン包埋切片を用いて、Laser capture microdissection の手法により癌細胞のみを選択して mRNA を抽出する技術を開発した。この方法により抽出される mRNA は微量であるため、正確な発現の検討には real time PCR が不可欠であった (図 1)。従来の方法では、新鮮凍結標本が保存され

ている症例でのみ可能であったが、本法は手術材料や生検材料の最も普遍的な保存方法であるパラフィン包埋切片にも応用可能である。

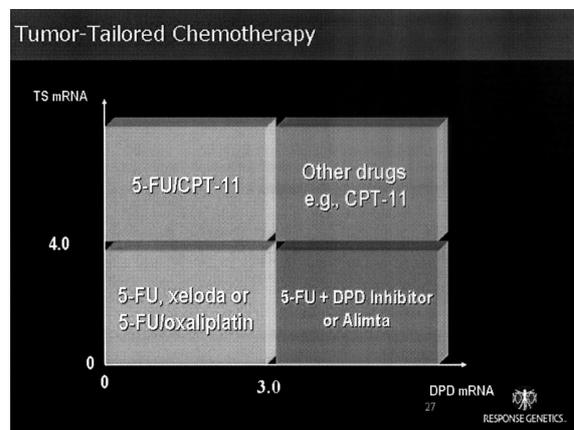
この方法による検討では、TS 低発現かつ DPD 低発現かつ TP 低発現の大腸癌症例は 5-FU leucovorin による化学療法で腫瘍縮小と生存期間の延長が得られ、さらに、TS 高発現の腫瘍では topoisomerase-1 阻害剤の irinotecan により腫瘍縮小と生存期間の延長が得られることが示された。この結果から、DPD 低発現・TS 低発現には 5-FU、DPD 高発現・TS 低発現には DPD inhibitory drug、DPD 高発現・TS 高発現には CPT-11、DPD 低発現・TS 高発現には 5-FU CPT-11 が適切であり、さらに TP を加味することにより正確な効果予測が可能になると考えられた (図 2)。

以上より、化学療法施行前の大腸癌の生検材料から様々な抗癌剤関連遺伝子を mRNA レベルで検討し、これらの発現に応じた化学療法、すなわち、テーラー・メイド化学療法の可能性が示唆された。

(文責 市川 度)



(図 1)



(図 2)