

## 抗がん剤感受性因子の探索

宮本 麻美子 (指導教員 松影昭夫)

### 【背景・目的】

今日、がん患者が増える一方で、その治療法の難しさが問題として挙げられる。がんの治療法としてがん部切除以外に放射線療法及び抗がん剤投与の化学療法がある。

特に抗がん剤は、薬効量と副作用量とが近接しているために、満足のいく治療法として一般的に認知されていない。制がん効果を最大限に引き出すため、治療域の狭い抗がん剤を最大耐用量で用いており、薬物動態や効果・毒性の発現には大きな個人差が存在し、それらのことが重篤な毒性や不十分な治療を生ずる原因となっている。例えば DNA topoisomerase I (以下 Topo I) 阻害剤であるカンプトテシン関連化合物のイリノテカンも今日のがん臨床で広く用いられている極めて有望な抗がん剤であり、特に大腸がんでは欧米において 5-フルオロウラシル、ロイコボリンとの併用療法が確立され、標準的化学療法として不可欠な薬物となっている。しかし、時としてイリノテカンによる治療で高度な下痢がおり、致命的となる場合が報告されている。

抗がん剤の効果や副作用に個人差が生じる原因の一つとして患者のがん細胞及び正常細胞が発現している遺伝子の差異が考えられる。個人差を規定している遺伝子がわかれば、医療への貢献につながるだろう。そこで、本研究ではイリノテカンをはじめ、いくつかの抗がん剤の効果や副作用における個人差を規定している遺伝子を探索し、そのメカニズムの解明を行うことを目的としている。

### 【結果・考察】

まず始めに、いくつかの肺がん及び乳がんの培養細胞を選抜し、それぞれの細胞に対するカンプトテシンの感受性試験を行った。0 nM, 6.25 nM, 25 nM, 100 nM のカンプトテシンで、それぞれの培養細胞を処理し 24 時間後薬剤を取り除き、培養液に置き換えた。その後 9 ~ 12 日後にコロニーをカウントし、薬剤の濃度ごとに生存率を調べた。更に、DNA チップ解析及び RT-PCR を行い、カンプトテシンに対する感受性と遺伝子の発現を各細胞間において比較した。

その結果、肺がん、乳がんともに *Topo I* 遺伝子の発現量とカンプトテシンに対する感受性に相関が見られなかったが、DNA 修復及び DNA 架橋剤抵抗性に関与する遺伝子に注目した結果、乳がんの細胞において *FANCF* 遺伝子の発現に顕著な差が見られた。カンプトテシンに対して耐性を示した細胞においては発現が高く、感受性が高かった細胞においては発現が低かった。RT-PCR から同様の結果が得られた。肺がんの細胞においては、カンプトテシンに対する感受性との相関が見られなかった。

卵巣がんでは、既に *FANCF* 遺伝子が DNA 架橋剤 (シスプラチン、マイトマイシン C 等) への感受性と相関があることが分かっている。乳がんと卵巣がんは、どちらも女性ホルモンのバランスが原因の一つとなっていることから共通のがんへの道筋があることが予測される。更にこのことから、抗がん剤感受性因子にも共通点が見られる可能性があると考えられる。今後、乳がんの培養細胞において *FANCF* 遺伝子の発現を制御し、カンプトテシンに対する感受性の変化を調べていく予定である。