

氏名	富里 千穂
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4210号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	<i>MDR1</i> 遺伝子型診断に基づく大腸がん化学療法の適正化に関する医療薬学的研究
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 川崎 博己 教授 森山 芳則

学位論文内容の要旨

大腸がんの制圧を目的に、さまざまな分野で、あるいは集学的に、基礎的臨床的研究と技術開発が行われている。しかしながら、有効かつ安全な治療法の開発には至っておらず、今もなお、細胞毒である抗がん剤の投与が治療の中心となっている。抗がん剤投与が奏効するか否か、重篤な副作用が起こるか否か、を高い精度で推定する方法はなく、がん細胞にのみ選択的に効果を発揮する抗がん剤の開発、奏効率がより高いプロトコルの開発、抗がん剤に反応しないがん組織の識別、などが火急の課題となっている。

MDR1 は、抗がん剤耐性細胞から単離された多剤耐性トランスポーターである。ATPの加水分解エネルギーを駆動力とし、がん細胞内の抗がん剤を細胞外へ汲み出すことによって、抗がん剤に対する感受性を低下させると考えられている。*MDR1* に関するこれまでの研究の多くは、トランスポーターとしての機能に重点が置かれていたが、最近、*MDR1* が、がん細胞の分化、増殖に関連し、抗がん剤の細胞外への排出以外のメカニズムを介して、感受性を規定している可能性が指摘された。著者は、より有効かつより安全に大腸がん化学療法を実施することを目的として、*MDR1* とがん細胞の分化、増殖との関連に注目し、*MDR1* の予後診断マーカーとしての可能性を考え、検証した。

はじめに、若干の基礎的な検討を行い、1) 大腸がん細胞株で、抗がん剤の適用に伴って増殖が促進されたこと、2) *MDR1* 誘導株では、抗がん剤適用に伴う増殖促進が顕著に認められたこと、3)、培養日数の経過に伴って分化する大腸がん細胞株 Caco-2 細胞では、分化マーカーの発現量増加に先行して、*MDR1* mRNA 発現量が減少したこと、4) 大腸がん細胞株において、分化誘導剤の適用によって *MDR1* mRNA 発現量が有意に減少したこと、を明らかにした。*MDR1* が、抗がん剤適用に伴って大腸がん細胞の増殖を促進すること、あるいは、がん細胞の分化を抑制することによって、大腸がんの悪性化に関与することが示唆された。以上より、*MDR1* の発現を抑制することで、抗がん剤のより高い有効性が確保できると考えられた。次に、臨床的な検討から、*MDR1* 遺伝子型頻度、およびハプロタイプ頻度の人種差を見出し、疾患感受性、あるいは薬剤感受性の人種差に影響している可能性を示唆した。また、大腸がん患者から採取した生検組織を用いて検討を行った結果、*MDR1* mRNA 発現量は、非がん部と比べて、がん部で低下することを見出した。*MDR1* T-129C 遺伝子型をもつ患者組織では、がん部、非がん部、共に *MDR1* mRNA の低発現が認められ、*MDR1* T-129C 遺伝子型が *MDR1* 発現量及びがんの分化度に深く関与しているものと考えられた。日本人では、*MDR1* T-129C 遺伝子診断から大腸がん組織の *MDR1* 発現量が予測でき、その結果、大腸がんの分化度、さらには大腸がんの予後が推定できる可能性を見出した。以上の結果は、大腸がんにおける、より有効かつより安全な化学療法の実施、つまり化学療法の適正化に、有益な情報となり得るものと考えられる。

論文審査結果の要旨

がんは我が国における死亡原因の第一位である。がんの治療には様々な抗がん薬が使われるが、がんの種類や個人差により効き目や副作用に大きな違いが出てくる。この論文の著者は、より有効でより安全な大腸がん化学療法の実現を目指して、抗がん薬耐性に関与することが知られているP-糖タンパク質（MDR1）と分化、増殖との関連に注目し、臨床的な解析を行った。実際にいくつかの種類の大腸がん細胞株、子宮頸がん細胞株、Caco-2細胞と12種類の抗がん薬を用い、解析を行った。抗がん薬や分化誘導薬、カルシウム拮抗薬などによるMDR1の発現の変化を調べた。その結果、どのような処理によりMDR1の発現がどのように変化するかが明らかになった。一方、患者の個人差、人種差について解析するため、MDR1の遺伝子型とMDR1のmRNA発現量、および予後との関係を解析した。この遺伝子の発現に影響を与えると考えられるエクソン26の3435位などの多型について解析し、3435位、129位、1236位、2677位などのハロタイプに人種差があるが、日本人ではMDR1の遺伝子多型が大腸がんなどの発症には関係ないことを明らかにした。また、MDR1の発現量が非がん部と比べてがん部で低下すること、高分化型のがんと比べて中分化型（予後が悪い）のがんでは低い傾向にあること、がん部、非がん部におけるMDR1mRNA発現量とT129C遺伝子型が相関することなどを明らかにした。

以上のように、この論文は有効、安全ながんの化学療法に対する基礎的で重要な知見を得た大変興味深いものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判断した。