

平成 21年 1月

佐藤誠也 学位論文審査要旨

主 査 原 田 省
副主査 紀 川 純 三
同 井 藤 久 雄

主論文

Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: A potential treatment strategy (オキサリプラチンおよび5-フルオロウラシルによる併用療法は卵巣粘液性腺癌に有効である)

(著者：佐藤誠也、板持広明、紀川純三、大石徹郎、島田宗昭、佐藤慎也、浪花潤、上垣憲雅、野中道子、寺川直樹)

平成21年 Cancer Science 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: A potential treatment strategy

(オキサリプラチンおよび5-フルオロウラシルによる併用療法は卵巣粘液性腺癌に有効である)

上皮性卵巣癌の10-12%を占める卵巣粘液性腺癌 (MAC) は初期癌で発見されることが多く、その予後は比較的良好である。しかしながら、進行例では他の組織型に比して予後不良である。卵巣癌において化学療法感受性は最も重要な予後因子であることから、MACのプラチナ製剤を主体とする化学療法に対する低感受性 (26-42%) が、進行例における予後不良の原因と考えられる。しかしながら、全ての上皮性卵巣癌はプラチナ製剤とタキサン化合物を主体とした化学療法で治療されている。進行MACに対する新たな化学療法の開発が切望される。近年、卵巣癌に対する抗癌剤として、オキサリプラチン (L-OHP)、エトポシド (VP-16)、カンプトテシン (CPT-11) が開発された。また、5-フルオロウラシル (5FU) は再発卵巣癌に対する有効性が報告されている。

本研究では、MACに対する有効な化学療法を明らかにしようとした。

方 法

MAC由来細胞株5株 (MN-1、OMC-1、RMUG-L、RMUG-S、TU-OM-1) を用いて、各種抗癌剤に対する感受性をMTT assayで検討するとともに、併用効果をmedian-effect法により評価した。感受性の有無はAssay AUCと臨床的AUCとの比較により判定した。Akt、リン酸化Akt (pAkt)、MEK、リン酸化MEK (pMEK)、Bcl2、Bcl-xL、ERCC1、XPFおよびXRCC1蛋白発現をWestern blot法で検索した。薬剤添加後のアポトーシスはAnnexin V染色で検討した。

次に、TU-OM-1細胞 (2×10^6 個) をヌードマウス腹腔内に注入してMAC癌性腹膜炎モデルを作成した。癌性腹膜炎モデルにL-OHPおよび5FUを腹腔内投与し併用効果を検討した。各薬剤は移植5日後から投与開始し、毎週の計3回腹腔内投与した。生存率はKaplan-Meier法で、有意差はlog-rank法を用いて検討した。

結 果

各種抗癌剤の感受性は細胞株により大きく異なった。Assay AUCと臨床的AUCとの比較から、L-OHP、VP16および5FUは5株中2株に、カンプトテシンの活性体であるSN38は1株にのみ有効であった。シスプラチン（CDDP）とパクリタキセルはすべての細胞株で無効だった。L-OHPと5FUとの併用では5株中4株に相加以上の効果が得られたが、L-OHPとVP16との併用添加では、相加以上の細胞増殖抑制効果は5株中1株に止まった。臨床的AUCから算出した薬剤濃度において、L-OHPと5FUとの併用投与で、5株中4株で50%以上の細胞増殖抑制効果が得られ、L-OHPあるいは5FU単剤添加に比してアポトーシス細胞が著明に増加した。

卵巣癌癌性腹膜炎モデルにおいて、L-OHPと5FUとの併用療法の平均生存期間は188日と無投与対照（83日）およびL-OHPと5FUの単剤投与（124日、96日）に比して有意に長かった。

Akt、pAkt、MEK、pMEK、Bcl2、Bcl-xL蛋白発現と各種抗癌剤に対する感受性に関連はみられなかったが、DNA修復関連蛋白の中でERCC1蛋白発現は、L-OHP耐性株において高かった。さらに、ERCC1蛋白発現は5FU曝露によりすべての細胞株およびTU-OM-1移植組織で抑制された。

考 察

感受性の有無をAssay AUCを用いて判定した結果、5株中2株において L-OHP、VP16および5FUに感受性があることを見出した。さらに、L-OHPと5FUとの併用では臨床的AUCから算出した薬物濃度において、5株中4株で50%以上の細胞増殖抑制効果が得られた。ヌードマウスを用いたMAC癌性腹膜炎モデルにおいても、L-OHPと5FUとの併用は、単剤投与群と比して有意に生存期間が延長した。本研究は、L-OHPと5FUとの併用療法がMACに対して有効であることを示した初めての報告である。

L-OHPはDACHリガンドを有する第3世代の白金製剤で、理論的にCDDPと同様の薬理作用を示す。しかしながら、L-OHPは卵巣癌を含むCDDP抵抗性株において、異なる感受性プロファイルを持つことが知られている。本研究では、全ての細胞株がCDDPに無効であったのに対して、5株中2株はL-OHPに感受性を示した。

近年、L-OHPやCDDPに対する感受性にDNA修復が重要な役割を果たすことが報告された。ERCC1は塩基除去修復経路に必須の蛋白で、ERCC1遺伝子や蛋白発現レベルがL-OHPの感受性に影響することが知られている。本研究においても、L-OHP低感受性株ではERCC1の蛋白発現増加がみられたことから、MAC細胞株のL-OHPの感受性に、ERCC1蛋白発現が関与していることが示唆された。

L-OHPと5FUとの併用療法は、全ての細胞株において相加以上の細胞増殖抑制効果が得られるとともに、*in vitro* および*in vivo*において5FU曝露によりERCC1蛋白発現が抑制される事を明らかにした。5FUによるERCC1蛋白発現抑制がDNA修復能力を低下させ、L-OHPの作用を増強させることが示唆される。

結 論

以上の成績より、MACに対するL-OHPと5FUとの併用療法の有効性が示されるとともに、その作用機序には5FUによるERCC1蛋白抑制が関与していることが示唆された。両剤の併用療法がMAC症例の予後を改善させることが期待される。