



MBD4 frameshift mutation caused by DNA mismatch repair deficiency enhances cytotoxicity by trifluridine, an active antitumor agent of TAS-102, in colorectal cancer cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 聡 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3348">http://hdl.handle.net/10271/3348</a>

## 論文審査の結果の要旨

DNA ミスマッチ修復機構(以下 MMR)の異常により発生するマイクロサテライト不安定性(以下 MSI)陽性大腸がん患者では、MSI 陰性大腸がん患者と異なり、術後補助化学療法としてフルオロウラシル(以下 5-FU)を投与した際の延命効果が得られない。MSI 標的遺伝子 *MBD4* は DNA glycosylase であり、DNA に取り込まれた 5-FU を認識除去することで、5-FU の感受性を低下させる。本研究では MSI 並びに変異型 *MBD4* が大腸がん細胞株において、5-FU と同じフッ化ピリミジン系化合物であるトリフルリジン(以下 FTD)感受性に及ぼす影響を検討した。

MMR を欠損した大腸がん細胞株 HCT116 (hMLH1-deficient)に hMLH1 を遺伝子導入した HCT116+ch3 と通常の HCT116、その 5-FU 獲得耐性株に 5-FU、FTD を持続的に曝露し、clonogenic assay で細胞障害度を比較した。5-FU を投与した HCT116+ch3 と HCT116 の細胞障害度の比較では、既報の通り hMLH1 の機能を回復した HCT116+ch3 で高い感受性を認めた。一方で FTD を投与した HCT116+ch3 と HCT116 の細胞障害度の比較では有意差を認めなかった。また 5-FU 耐性 HCT116 は FTD に対して感受性がみられた。

本研究の結果、FTD は MSI 陽性大腸がん症例に対し、5-FU よりも効果が高く、大腸がん術後補助化学療法の際の有用な選択肢となる可能性が示された。大腸がん細胞株の FTD 感受性は MMR に依存せず、FTD は 5-FU 耐性株でも効果を発揮した。変異型 *MBD4* 高発現により FTD に対する感受性が増強することを初めて明らかにした点を論文審査担当者全員が高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 山田 康秀

副査 才津 浩智

副査 柄山 正人