

Thymidine Kinase 1 Loss Confers Trifluridine Resistance without Affecting 5-Fluorouracil Metabolism and Cytotoxicity

枝廣, 圭太郎

<https://hdl.handle.net/2324/4060066>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：枝廣 圭太郎

論 文 名：Thymidine Kinase 1 Loss Confers Trifluridine Resistance without
Affecting 5-Fluorouracil Metabolism and Cytotoxicity

(Thymidine Kinase 1 の発現消失により、5-Fluorouracil の代謝や感受性に
影響を与えることなく、Trifluridine に対する耐性を獲得する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

集学的治療を受けている担癌患者において、腫瘍が治療薬に対する耐性を獲得することは致命的な問題である。経験的に、培養細胞レベルにおいては、薬剤耐性は細胞がその薬剤に長期暴露することにより確立されるが、薬剤耐性獲得の明確なメカニズムはわかっていないことも多い。

この論文で我々は、新規ヌクレオシド型経口抗癌剤である trifluridine/tipiracil の主成分である trifluridine (FTD) に対する耐性を獲得したヒト大腸癌細胞株 DLD1 は、一つの nonsense mutation によって、機能的な thymidine kinase 1 (TK1) の発現が欠如しており、FTD への耐性を獲得する。ということを示した。TK1 遺伝子の遺伝子破壊により FTD への著明な耐性を獲得するため、TK 1 タンパク発現の消失は、FTD 耐性の第一の原因ということを示唆している。また、FTD 耐性の DLD1 細胞と、DLD1 の TK1 ノックアウト細胞は、両方とも、5-フルオロウラシル (5-FU) に対して、DLD1 細胞と同様の感受性を示した。これらの細胞の細胞内ピリミジンヌクレオチド量と、5-FU を作用させた際のチミジル酸合成酵素の三量体形成速度は DLD1 細胞のものとほぼ同等であり、感受性だけでなく 5-FU の代謝も影響を受けていないことが明らかとなった。これらのデータは、FTD に対する耐性を獲得することが、5-FU への耐性化につながらない。ということの、分子レベルでの証拠になっており、トリフルリジン/チピラシルによる治療で、FTD に耐性を獲得した腫瘍でも、5-FU を含む化学療法が有効である可能性を期待させる。