

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)

(別紙様式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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 中別府 雄作 副査 九州大学 教授 中村 雅史

論文審査の結果の要旨

本研究において申請者は、新規ヌクレオシド型経口抗癌剤であるトリフルリジン/チピラシルの主成分であるトリフルリジン (trifluridine, FTD) に対する耐性を獲得したヒト大腸癌細胞株DLD1が、チミジンキナーゼ1 (thymidine kinase 1, TK1) 遺伝子の1つのnonsense mutationによって、機能的なTK1タンパクの発現が消失していることを発見した。この細胞のFTD耐性が機能的なTK1発現により解消されたこと、またDLD1細胞株のTK1遺伝子の標的破壊によってもFTDへの著明な耐性獲得が確認されたことから、TK1タンパク発現の消失がFTD耐性獲得の原因であることを明らかにした。

さらに、FTD耐性DLD1細胞、およびDLD1のTK1遺伝子破壊細胞は、いずれも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。これらの細胞における細胞内ピリミジンヌクレオチド量、および5-FUを作用させた際に形成されるチミジル酸合成酵素 (Thymidylate Synthase, TS) -フッ化デオキシリボウリジン1リン酸 (FdUMP)-5, 10-メチレンテトラヒドロキシ葉酸 (mTHF) の三量体の形成速度はDLD1細胞のものと差が認められなかったことから、FTD耐性化が5-FUの代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

これらの結果は、FTDに対する耐性獲得が、5-FUの感受性に影響を及ぼさないことを示す分子レベルでの証拠であり、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に対しても、5-FUベースの化学療法が有効である可能性を示し、臨床的にも意義ある研究であると認められる。

発表のあと、専門的立場から種々の質問を行ったが、概ね適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。よって主査副査3人の委員の合議の結果、試験は合格とした。