

Cancer genomic profiling identified dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in bladder cancer promotes sensitivity to gemcitabine

塚原, 茂大

<https://hdl.handle.net/2324/6758945>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名： 塚原 茂大

論文名： Cancer genomic profiling identified dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in bladder cancer promotes sensitivity to gemcitabine

(膀胱癌におけるジヒドロピリミジン脱水素酵素の欠損がゲムシタビンに対する感受性を促進する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

化学療法は筋層浸潤性膀胱癌（MIBC）に対する標準的な治療法であるが化学療法感受性に関連するゲノム変化は十分に検討されていない。本研究は、化学療法への反応に関連するMIBCのゲノムランドスケープを調査し、ゲノム変化の生物学的役割を探ることを目的とした。

MIBCにおけるゲノム変化は、409遺伝子のターゲットエクソームシーケンスによって配列決定された。MIBC組織における遺伝子発現は、ウェスタンブロット、免疫組織化学、RNAマイクロアレイで解析した。膀胱癌細胞において、候補遺伝子を改変し、ゲムシタビンおよびゲムシタビン代謝物に対する細胞感受性を検討した。

MIBC20例のターゲットエクソームシーケンスにより、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）をコードするDPYD遺伝子の病原性ミスセンス変異を含む様々なゲノム変化が明らかになり、我々はDPYDに着目している。DPYDおよびDPDの高発現は、MIBC患者のゲムシタビン含有化学療法に対する反応性の低下や、膀胱がん細胞のゲムシタビン抵抗性と関連していた。DPDの抑制は、細胞をゲムシタビンに対して脆弱化させ、DPDの過剰発現は、細胞毒性を有するゲムシタビン代謝物 difluorodeoxycytidine diphosphateの活性低下により細胞をゲムシタビン抵抗性にした。

この研究により、ゲムシタビンの代謝におけるDPDの新たな役割が明らかになった。DPYDのゲノム変化とDPDの発現は、ゲムシタビン治療における予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された。