

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 プロテオソーム解析学教育研究 分野 氏名 照井一史
(論文題目)	
術後補助化学療法に向けた抗癌剤感受性試験 (HDRA) の有用性 および HDRA を行った膵癌組織でのプロファイリング	
<p>【目的】 抗がん剤は、がんの種類、部位及び薬剤への感受性の差などにより、その作用機序が同じであっても、個々の患者で効果が異なる。がん化学療法では副作用の軽減および患者の経済的負担の面も含め、適正な抗がん剤の選択は重要である。本研究では、抗がん剤の選択における抗がん剤感受性試験 HDRA 法の有用性ならびに薬物療法が困難である膵癌について、感受性試験を行った培養液を用い発現変化した物質と感受性との関連性について検討を行った。</p>	
<p>【方法】 弘前大学医学部附属病院薬剤部で HDRA 法による抗がん剤感受性試験を施行した症例を検討資料とした。施行した各疾患名は、胃癌、肝癌、食道癌、大腸癌、胆管癌、腹腔内腫瘍、膵癌の計 113 検体であった。さらに、膵癌について感受性試験を行った培地を SELDI Protein Chip System にて測定した。なお、本研究は弘前大学医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した。</p>	
<p>【結果・考察】</p>	
<p>1. HDRA 法による癌種別薬剤感受性陽性率</p>	
<p>5-FU (濃度: 300 mg/ml, cut-off 値 50%) がすべての症例に対し高い陽性率を示した。中でも胃癌 (生検を含む)、肝癌、大腸癌、腹壁腫瘍では 80%以上の陽性率を示した。同様に PAX も 7 癌種において高い陽性率を示し、その陽性率は平均 76%であった。5-FU は多くの癌疾患において高い陽性率を示すことから、多くの癌疾患に使用可能であることが裏付けられた。胃癌において、病気分類が Stage IV の患者の感受性試験結果と有効日数の関連性では、5-FU 感受性陽性患者と陰性患者の平均有効日数が 429.5 日と 67 日であった。</p>	
<p>2. 術前投与薬剤と感受性の関連性</p>	
<p>抗がん剤が術前に使用された場合の感受性試験への影響を検討した。まず術前に抗がん剤が投与されていなかった胃癌 24 症例では、薬物療法での第一選択薬となる 5-FU および CDDP に対する感受性は、5-FU が 24 症例中 19 例で陽性 (79.2%) を示した。また、第一選択として 5-FU と併用される CDDP は 24 症例中 14 例で陽性 (58.3%) を示し、5-FU より低い陽性率となった。さらに、第二選択薬として使用される DOC, PTX および CDT-11 においては、DOC が 23 症例中 6 例 (23%) および PTX が 14 症例中 13 例 (93%) となったが CPT-11 は 24 症例すべて陰性を示した。</p>	
<p>一方、術前に抗がん剤が投与されていた症例として食道癌について検討した。今回検討した食道癌では 22 症例中 11 例に第一選択薬である 5-FU および CDDP が投与されていた。非投与群での感受性試験で、5-FU は 11 症例中 7 例 (64%) で、CDDP は 11 症例中 6 例 (55%) で陽性を示した。一方、投与群でも 5-FU および CDDP の陽性率は、非投与群と同様の陽性率を示し、これらの薬剤による耐性は生じていないことが推定された。</p>	
<p>3. 膵癌における感受性試験</p>	
<p>膵癌に対する薬物療法として GEM および 5-FU が用いられる。今回検討した膵癌症例では、12 症例中 9 例で術前の抗がん剤投与はされていなかった。この非投与群において GEM は 9 症例中 3 例で陽性 (33%)、5-FU は 6 例で陽性 (67%) を示した。また CDDP は 8</p>	

症例中 2 例 (13%) で、PAX は 6 症例中 5 例 (83%) で陽性を示した。

さらに術後に選択された抗がん剤では、第一選択薬である GEM が陰性例も含め 12 症例中 7 例で選択されていた。同時に 5-FU と作用機序が類似している S-1 も 12 症例中 8 例で選択され、GEM との併用例は 5 例であった。現在、膵癌の術後補助療法としては GEM と S-1 の二剤が主流である。有用な 2 つの薬剤を選択するため、感受性試験の結果を考慮することでより有効な薬物療法につながると考えられる。

#### 4. SELDI Protein Chip System によるプロファイリング

膵癌での感受性試験を行った培養液について、SELDI Protein Chip System を用いてペプチド等のプロファイリングを行い、抗がん剤の感受性と関連する物質の検索を行った。その結果、5-FU で感受性試験を行った症例で、陰性群で特異的に高発現するシグナルが認められた。一方陽性群でも高発現している物質が認められた。これらのシグナルは、GEM や DOC の陽性試料においても比較的高い頻度で検出できた。同様に CDDP では、陽性群で特異的に高発現している物質が認められた。これらの物質の構造解析により抗がん剤に対する感受性との関連性が明らかとなると考えられる。

以上から抗がん剤感受性試験は患者個人に適した薬剤の選択を可能とすることが明らかとなった。またプロファイリングで見出された物質は抗がん剤の感受性との興味を持たれ今後の検討が期待される。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記すること。