

Title	Biochemical modulation of 5-fluorouracil with interferon $\alpha/\beta$ and $\gamma$ murine renal cell carcinoma
Sub Title	マウス腎癌における5-FUのインターフェロン $\alpha/\beta$ および $\gamma$ による生化学的修飾
Author	石井, 健嗣
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.5-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0005">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0005</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Biochemical modulation of 5-fluorouracil with interferon $\alpha/\beta$ and $\gamma$ on murine renal cell carcinoma

(マウス腎癌における5-FUのインターフェロン $\alpha/\beta$ および $\gamma$ による生化学的修飾)

石井 健嗣

## 内容の要旨

進行性腎癌に通常用いられるインターフェロン(IFN)単独療法の奏効率は約15%で、必ずしも満足すべきものではなく、より優れた治療法が望まれている。申請者は、異なるタイプのIFNと、IFNが生化学的修飾を有することが知られている5-フルオロウラシル(5-FU)を併用し、マウス腎癌をモデルとして、抗腫瘍効果と生化学的修飾の機序を検討した。

(方法) (用量設定実験) 雌性6週齢BALB/cマウスの皮下に同系腎癌株RENCAを移植後14日目より5-FUを連日11回、マウスIFN $\alpha/\beta$ または $\gamma$ を隔日に6回、腹腔内投与し、腫瘍容積を測定した。(治療実験) プラセボ投与によるコントロール群と、5-FUおよび異なるタイプのIFNを単独あるいは併用投与した7群に分けて薬剤投与をおこなった。それぞれの薬剤用量は用量設定実験の結果により単独では有意な抗腫瘍効果を示さない量(5-FU 0.1mg, IFN $\alpha/\beta$   $5.0 \times 10^4$  IU, IFN $\gamma$   $5.0 \times 10^4$  IU/mouse)を投与した。薬剤投与後、摘出した腫瘍について、チミジル酸合成酵素(TS)をRadio-binding assay法により、チミジンキナーゼ(TK)はPaperdisk法により測定した。また、腫瘍組織から抽出したRNA中の5-FU濃度はGas-chromatography/mass spectrometryを用いて測定した。

(結果) 治療実験では5-FU・IFN $\alpha/\beta$ ・IFN $\gamma$  3剤併用群と5-FU・IFN $\gamma$ 併用群が、他のすべての治療群に比較して、有意に腫瘍の増殖を抑制した。また、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ ・IFN $\gamma$  3剤併用群は5-FU・IFN $\gamma$ 併用群と比較して、有意ではないものの、より強い増殖抑制効果を認めた。腫瘍組織中の総TS量は5-FU・IFN $\alpha/\beta$ 併用群ではコントロールである5-FU群に比較して有意な差を認めなかったが、5-FU・IFN $\gamma$ 併用群では5-FU群に比較して有意な減少を示し、5-FU投与時の治療耐性の原因と考えられているTSの増加をIFN $\gamma$ が抑制して、抗腫瘍効果を増強したと考えられた。腫瘍組織中のTKは5-FU・IFN $\gamma$ 併用群ではコントロールである5-FU群に比較して有意な差を認めなかったが、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ 併用群では5-FU群に比較して有意に抑制され、IFN $\alpha/\beta$ がDNA合成のサルベージ酵素であるTKを抑制することにより、抗腫瘍効果を増強したと考えられた。腫瘍RNA中の5-FU濃度は5-FU・IFN $\gamma$ 併用群ではコントロールである5-FU群に比較して有意な差を認めなかったが、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ 併用群では5-FU群に比較して有意な増加を認め、IFN $\alpha/\beta$ が腫瘍RNAへの5-FUの取り込みを増加し、抗腫瘍効果が増強したと考えられた。

以上の結果から、5-FUに異なる機序の生化学的修飾を有する2種のIFNを併用することにより、3剤の併用が最も強い抗腫瘍効果をもたらしたと考え、腎細胞癌の治療においてIFN $\alpha/\beta$ 、IFN $\gamma$ および5-FU併用により優れた治療効果が期待できると結論した。

## 論文審査の要旨

進行性腎癌に対するインターフェロン(IFN)の奏効率は15%程度であり、新たな治療法確立が望まれている。本研究では、臨床的に用いられているIFNのサブタイプ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ と化学療法剤の併用による抗腫瘍効果の増強の可能性について検討した。まず、BALB/cマウスの皮下に同系腎癌株RENCAを移植したモデルに5-FU、IFN $\alpha/\beta$ 、IFN $\gamma$ を投与し、抗腫瘍効果とチミジル酸合成酵素(TS)、チミジンキナーゼ(TK)、腫瘍RNA中の5-FU濃度(F-RNA)を測定した。その結果、5-FU・IFN $\gamma$ 併用群において総TS量が減少し、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ 併用群においてTK活性の抑制とF-RNAの増加がみとめられ、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ ・IFN $\gamma$ 併用群が、最も強い増殖抑制効果を示したことから、5-FU・IFN $\alpha/\beta$ ・IFN $\gamma$ 併用療法が、新たな腎癌の治療となる可能性が示唆された。

審査ではヌードマウスにヒト腎癌株を移植したモデルの方が、適切ではないかと指摘された。本研究に用いられたマウス腎癌RENCAは病理組織学的に未分化で悪性度が高く、ヒト腎癌において多く見られる一般的な淡明細胞癌とは異なるものの、マウス自然発生腎癌のため正常免疫能を有するマウスにも移植可能であり、IFNの直接的、間接的抗腫瘍効果の両者を評価でき、より臨床に即したモデルであると回答した。5-FUに替目した理由については、*in vitro*および*in vivo*で5-FU・IFN併用による抗腫瘍効果の増強を示唆する報告があり、IFNの5-FUに及ぼす生化学的修飾をTS、TK、F-RNAを指標として検討するためと回答した。IFN $\gamma$ の投与量が治療実験では $5.0 \times 10^4$  IU/マウスであったものが、生化学的実験では $1.0 \times 10^4$  IU/マウスに変更された理由については、治療実験で5-FU・IFN $\gamma$ 併用群が5-FU・IFN $\alpha/\beta$ 併用群よりも有意にRENCAの増殖を抑制したこと、文献的にIFN $\gamma$ は5-FUの抗腫瘍効果をIFN $\alpha/\beta$ との比較で2倍以上増強させるため、生化学的実験ではIFN $\gamma$ の投与量を減じたことと回答した。5-FUの耐性機序については、文献的にはTS遺伝子多型の関与が指摘されるが、本研究でも遺伝子レベルの検討を行なうことによりその詳細が解明される可能性が残された。また本研究において、5-FU・IFN投与前後のRENCAの病理組織学的変化の検討が機序の解明の一助になったのではとの指摘を受けた。

以上のように、本研究ではなお検討すべき点は残るものの、*in vivo*において5-FUに異なる生化学的修飾を有するIFN $\alpha/\beta$ とIFN $\gamma$ を併用することによる、3剤の併用がより優れた抗腫瘍効果を示すことを証明したことが、今後の進行性腎癌の治療に結びつく有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 泌尿器科学 村井 勝  
先端医科学 河上 裕 病理学 坂元 亨亨  
薬剤学 谷川原祐介  
学力確認担当者: 北島 政樹、河上 裕  
審査委員長: 河上 裕

読問日: 平成17年 4月12日