

Title	mTOR阻害薬と5FUとのSynergistic effectに関する研究
Sub Title	Study on Synergistic effect of mTOR inhibitor and 5FU
Author	徳田, 敏樹(Tokuda, Toshiki)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>各種大腸癌細胞株を用いて実験を行ったところ、大腸癌細胞株において抗腫瘍効果は容量依存的に増加し、相乗効果を認めた大腸癌細胞株も確認した。また相乗効果をみとめる大腸癌細胞株で5FU代謝関連酵素もmTOR阻害薬を併用することで低下することを確認した。これは相乗効果を認める細胞株で5-FU代謝関連酵素の発現が抑えられたことを示唆している。</p> <p>When experiments were performed using various colon cancer cell lines, the antitumor effect was increased in a dose-dependent manner in colon cancer cell lines, and colon cancer cell lines in which a synergistic effect was observed were also confirmed. We also confirmed that 5FU metabolism-related enzymes are also reduced by using mTOR inhibitors in combination with colon cancer cell lines that show synergy. This suggests that the expression of 5-FU metabolism-related enzyme was suppressed in the cell line showing a synergistic effect.</p>
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2017～2018 課題番号：17K16579 研究分野：大腸癌
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K16579seika

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.

令和元年6月4日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16579

研究課題名（和文）mTOR阻害薬と5FUとのSynergistic effectに関する研究

研究課題名（英文）Study on Synergistic effect of mTOR inhibitor and 5FU

研究代表者

徳田 敏樹 (Tokuda, Toshiki)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：20772495

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：各種大腸癌細胞株を用いて実験を行ったところ、大腸癌細胞株において抗腫瘍効果は容量依存的に増加し、相乗効果を認めた大腸癌細胞株も確認した。また相乗効果をみとめる大腸癌細胞株で5FU代謝関連酵素もmTOR阻害薬を併用することで低下することを確認した。これは相乗効果を認める細胞株で5-FU代謝関連酵素の発現が抑えられたことを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の糖尿病治療薬であるmTOR阻害薬の使用による抗悪性腫瘍効果が近年注目されており、直腸癌をはじめ肝臓癌や乳癌でも抗悪性腫瘍効果が報告されている。mTOR阻害薬の併用による抗腫瘍効果の要因として5-FU代謝関連酵素が関係している可能性がある。

そのため、大腸癌に対する5-FUとmTOR阻害薬併用による5FU代謝関連酵素への影響をin vitroにおいて明らかにすることで相乗効果の機序を解明する一助になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：When experiments were performed using various colon cancer cell lines, the antitumor effect was increased in a dose-dependent manner in colon cancer cell lines, and colon cancer cell lines in which a synergistic effect was observed were also confirmed. We also confirmed that 5FU metabolism-related enzymes are also reduced by using mTOR inhibitors in combination with colon cancer cell lines that show synergy. This suggests that the expression of 5-FU metabolism-related enzyme was suppressed in the cell line showing a synergistic effect.

研究分野：大腸癌

キーワード：大腸癌 mTOR阻害薬 相乗効果

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の糖尿病治療薬である mTOR 阻害薬の使用による抗悪性腫瘍効果が近年注目されており、直腸癌をはじめ肝臓癌や乳癌でも抗悪性腫瘍効果が報告されている。mTOR 阻害薬の併用による抗腫瘍効果の要因として 5-FU 代謝関連酵素が関係している可能性がある。

2. 研究の目的

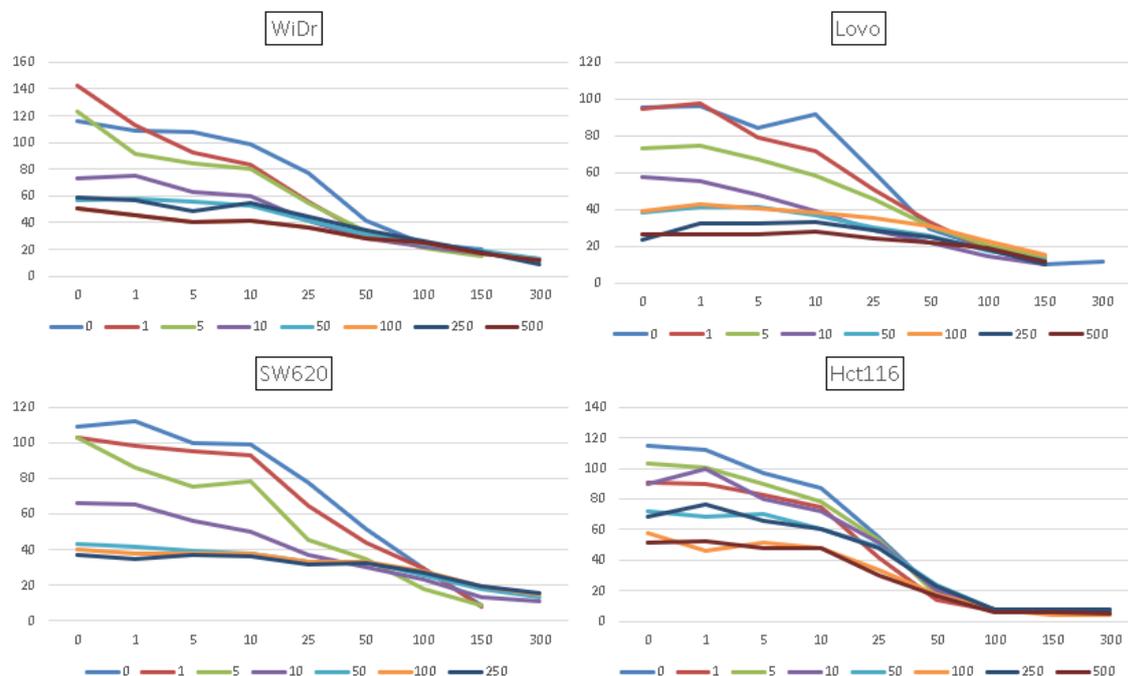
大腸癌に対する 5-FU と mTOR 阻害薬併用による 5FU 代謝関連酵への影響を in vitro において明らかにする。

3. 研究の方法

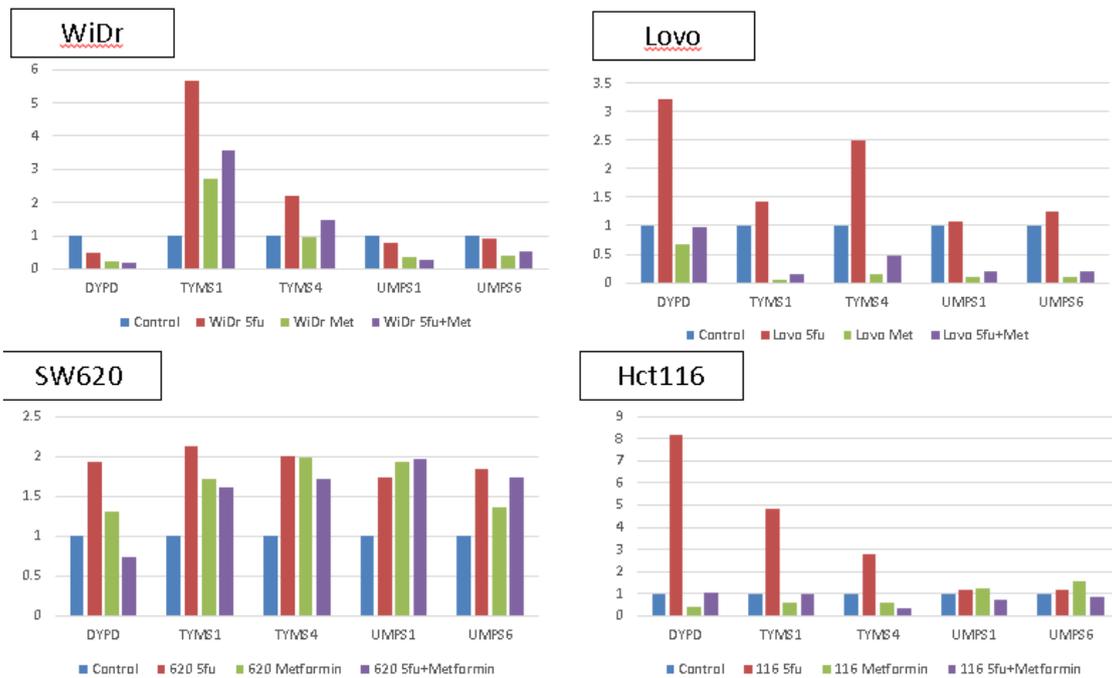
方法は In vitro において大腸癌細胞株である SW620、Hct116、WiDr、Lovo を用いて mTOR 阻害薬使用による (1)相乗効果の有無を薬剤投与による細胞障害度の割合を MTT assay から割り出し、解析ソフトである CalcuSyn を用いて検討する、(2)核酸代謝関連酵素 (DPD、TS) の発現に変化があるかを qPCR にて検討する、(3)変化を認めた大腸癌細胞株において蛋白の発現に変化があるかを電気泳動を用いた検査である Western blotting を用いて確認する。

4. 研究成果

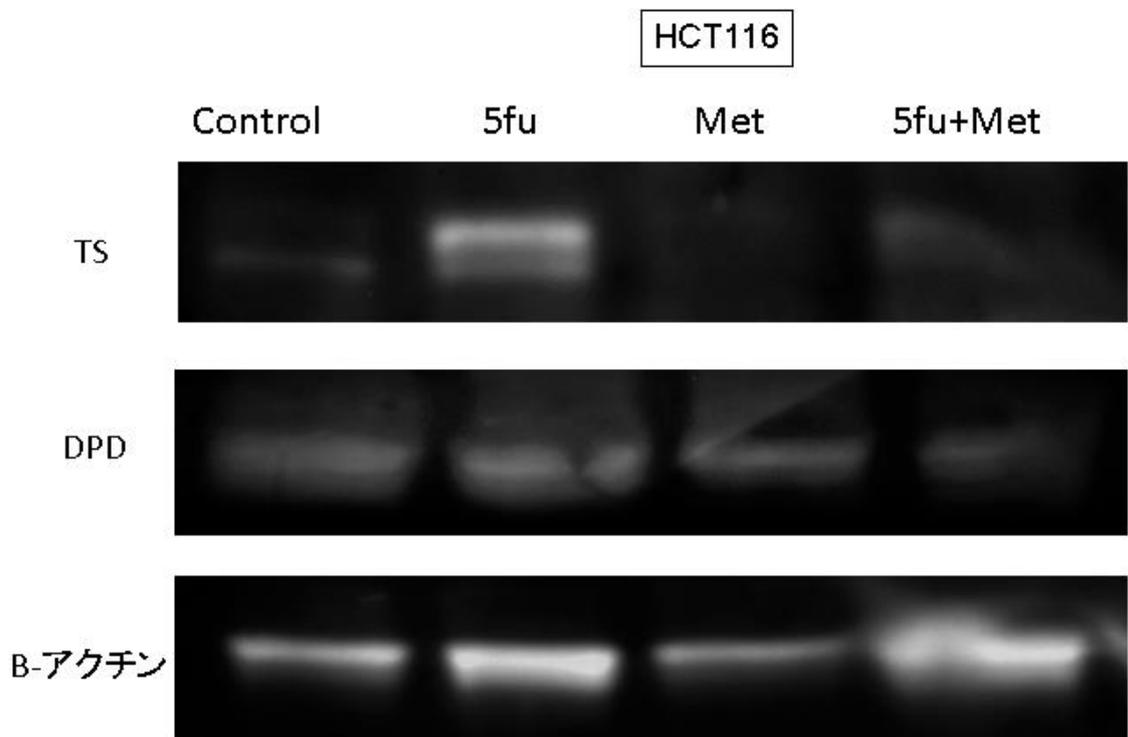
(1)すべてのヒト大腸癌細胞株において抗腫瘍効果は容量依存的に増加し (図 1)、特に相乗効果を認めた大腸癌細胞株は Hct116 と Lovo であった。(2)qPCR では mTOR 阻害薬を併用することで、Hct116、Lovo において著明に DPD、TS の低下を認めた。これは相乗効果を認める細胞株で 5-FU 代謝関連酵素の発現が抑えられたことを示している (図 2)。(3)同様に Western blotting でも 5-FU 単独と比較して mTOR 阻害薬併用することで DPD、TS で発現の低下を蛋白レベルで確認した (図 3)。



(図 1) ヒト大腸癌細胞株における容量依存的な抗腫瘍効果



(図 2 : qPCR) mTOR 阻害薬の併用で 5-FU 代謝関連酵素 (DPD, TS) が低下する



(図 3 : Western blotting) mTOR 阻害薬の併用で 5-FU 代謝関連酵素 (DPD, TS) が低下する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 1 件）

1. 山高 謙、大腸癌に対する 5-FU と mTOR 阻害薬の Synergistic effect について、第 5 2 回制癌剤適応研究会、2019 年

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。