Potential benefits of combining cytosine deaminase/5-fluorocytosine gene therapy and irradiation for prostate cancer : Experimental study

著者	Kato Hiroaki
著者別名	加藤, 浩章
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成14年7月
page range	46
year	2002-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15712

学位授与番号	医博甲第1528号
学位授与年月日	平成14年3月31日
氏名	加藤 浩章
学位論文題目	Potential Benefits of Combining Cytosine Deaminase/5-fluorocytosine (CD/5-FC) Gene Therapy and Irradiation for Prostate Cancer (前立腺癌に対する放射線療法併用 CD/5-FC 遺伝子治療の有効性に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 井上 正樹 副査 教授 松井 修 教授 佐々木 琢磨

内容の要旨及び審査の結果の要旨

抗アンドロゲン療法は前立腺癌の初期治療として有効であるが、数年の経過を経てアンドロゲン非依存性となった前立腺癌に対しては有効な治療法がないのが現状である。cytosine deaminase (CD) は、抗真菌剤である 5-fluorocytosine (5-FC) を抗癌剤である 5-fluorouracil (5-FU) に変換する酵素である。CD 遺伝子の癌細胞への導入と 5-FC の全身投与による CD/5-FC 遺伝子治療は、種々の移植腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが報告されている。本研究の目的は、前立腺癌に対する CD/5-FC 療法の有効性、ならびに放射線療法との併用による治療効果の増強の可能性について検討することにある。

PSA 産生ヒト前立腺癌細胞株である LNCaP 細胞に CD を導入し、これを SCID マウス精巣に注入することで移植腫瘍モデルを確立した。担癌マウスに 5-FC を 500mg/kg/day もしくは 5-FU を 5, 15, 30mg/kg/day、9 日間連日腹腔内投与した。放射線治療は外照射として 1 Gy/day あるいは 3 Gy/day を計 3 日間照射、あるいは radioimmunotherapy(RIT)として I-131 標識抗 PSA モノクローナル抗体を 20 または 80 μ Cl 静脈内投与した。腫瘍組織および血液中 5-FU 濃度は高性能液体クロマトグラフィーを用いて測定し、以下の結果を得た。

- 1) CD/5-FC 療法では、5-FU、15mg/kg の全身投与に匹敵する抗腫瘍効果が得られたが、有意な体重減少は認められなかった。CD/5-FC 療法により副作用を発現しない低い血中 5-FU 濃度を維持しながら抗腫瘍効果を発揮するのに十分な組織内 5-FU 濃度が得られることが示された。
- 2) 放射線外照射単独では有意な抗腫瘍効果が得られない線量において、CD/5-FC 療法との併用により抗腫瘍効果の増強効果が認められた。一方、RIT と CD/5-FC 療法との併用においては、増強効果は認められなかった。
- 3) その原因として in vivo における抗 PSA 抗体の腫瘍集積性に課題が残され、癌細胞における PSA の局在が細胞質にあることがその一因と考えられた。

以上より、前立腺癌に対する CD/5-FC 療法の抗腫瘍効果は放射線外照射の併用により増強されることが示唆された。また RIT との併用においては、その標的抗原の局在を考慮し抗体を選択する必要性が示唆された。本研究は前立腺癌に対する自殺遺伝子治療と放射線外照射療法との併用の有用性を示唆し、さらに RIT との併用における問題点を明らかにし、前立腺癌の治療体系の確立に貢献する労作と評価された。