

Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models

著者	田中 望
著者別表示	Tanaka Nozomu
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4287号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/44632

doi: <https://doi.org/10.3892/or.2014.3487>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 甲第2512号 氏名 田中 望

論文審査担当者 主査 佐藤 博

副査 源 利成

矢野 聖二



学位請求論文

題 名 Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse model

(TAS-102 の連日経口投与がもたらす DNA 中 trifluridine 量の増大と持続的な抗腫瘍効果)

掲載雑誌名 Oncology Reports 第32巻第6号 2319頁～2326頁 平成26年12月掲載

大腸癌はがん関連死の世界第三位であり、有効な治療法が必要とされている。近年、切除不能な進行再発大腸癌患者に対しては主に5-FU系薬剤, irinotecan hydrochloride, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab/panitumumab を組み合わせた化学療法が施行されており予後改善に繋がっている。一方、このような標準的化学療法に対して抵抗性を示す患者や再発する患者も認められ、有効なサルベージ化学療法の確立は急務である。そのような状況下、2013年3月には multi-kinase inhibitor である regorafenib が、続いて2014年3月には nucleoside analog である TAS-102 が大腸癌のサルベージ化学療法における単剤としての承認を本国で取得した。本研究では、TAS-102 の作用機序の基礎的解析を行った。

TAS-102 は抗腫瘍性の thymidine analog である trifluridine (FTD) と FTD の血中での薬効濃度維持のため thymidine phosphorylase の阻害剤 tipiracil hydrochloride (TPI) をモル比 1:0.5 で配合した経口抗がん剤である。本研究では、TAS-102 の抗腫瘍効果は主に FTD の DNA 取り込みに基づくとの仮説を立て、その検証のため実験を行った。担癌マウスに FTD を2週間経口投与した結果、osmotic pump を用いて2週間持続投与した群と比べて、経口投与群で高い抗腫瘍効果が認められ、腫瘍 DNA 中の FTD 量も多かった。一方、経口投与群では投与後に一時的に上昇した腫瘍内 dUMP 量が投与後24時間時点で低下したが、持続投与群では投与後24時間でも低下しなかった。薬剤除去後の TS 阻害作用を dTTP を指標とし in vitro で検討した結果、TAS-102 の抗腫瘍成分である FTD を経口投与した際に認められる抗腫瘍効果は、主に FTD の DNA 取り込みに基づいていると考えられた。TAS-102 を種々の担癌マウスに連日経口投与し検討を行った結果、腫瘍 DNA 中の FTD 量は TAS-102 の投与期間に依存して増大し、TAS-102 の抗腫瘍効果と腫瘍 DNA 中の FTD 量には高い相関が認められた ($R^2=0.84$)。以上の結果より、TAS-102 の抗腫瘍効果は主に FTD の DNA 取り込みに基づいている事が示唆され、TAS-102 は DNA 合成阻害や RNA 機能障害を主作用とする 5-FU 系薬剤とは異なった独自の作用機序を持つと考えられた。本研究は TAS-102 の作用機序を解明した労作であり、学位に値すると評価された。