

Topoisomerase I 活性を指標にした塩酸イリノテカンの至適投薬タイミングの設定  
○藏元 佑嘉子<sup>1</sup>, 小柳 悟<sup>1</sup>, 秦 晃二郎<sup>1</sup>, 大戸 茂弘<sup>2</sup>, 添田 泰司<sup>1</sup>, 占野 廣司<sup>1</sup> (福岡大薬,<sup>2</sup> 九大院薬)

### 【目的】

Topoisomerase I (TopoI) は細胞の DNA 複製や修復において重要な役割を担う酵素であり、腫瘍細胞内において高い活性を示すことが知られている。植物アルカロイドであるカンプトテシン (CPT) は、TopoI の活性を阻害し抗腫瘍効果を示す。その誘導体である塩酸イリノテカン (CPT-11) は胃ガンや直腸ガンなどの治療薬として用いられている。我々はこれまでの基礎研究において、腫瘍細胞内における TopoI の活性は明瞭な日内変動を示すことを発見した。そこで本研究では、腫瘍細胞内における TopoI 活性の日内変動の制御機構について解析し、TopoI 活性の日周リズムを指標にした CPT-11 の至適投薬タイミング設定について検討を行った。

### 【方法】

腫瘍細胞 (Sarcoma 180) をマウスのフットパットに移植し、移植後 14 日目の 9:00, 13:00, 17:00, 21:00, 1:00, 5:00 (明期; 7:00-19:00) のいずれかに腫瘍組織を採取した。TopoI の mRNA の発現量は RT-PCR 法で、蛋白の発現量は Western blot 法で、TopoI 活性は TOPO ISOMERASE I ASSAY KIT (Topo Gen, Inc) を用いて測定した。CPT-11 の抗腫瘍効果は、明期後半または暗期後半のいずれかに 1 週間間隔で CPT-11 を腹腔内投与し、投与開始前および開始後経日的に腫瘍体積を測定した。

### 【結果・考察】

腫瘍細胞内における TopoI 活性および遺伝子の発現には、ともに明瞭な日周リズムが認められ、TopoI 活性の日内変動は転写レベルで制御されている可能性が示唆された。また、TopoI 活性が高い時間帯に CPT-11 を投与した場合により高い抗腫瘍効果が認められた。これらの結果から CPT-11 は至適投薬タイミングを設定することによって、より高い治療効果を期待できることが明らかとなった。