

CE-TOFMSメタボローム解析による大腸癌のイリノテカンに対する感受性バイオマーカーの探索

○有田 恵理¹, 渡辺 光博¹, 山吉 康子², 西牟田 章戸¹, 鈴木 小夜¹, 池谷 修², 佐川 齊³, 石川 貴正³, 松崎 健⁴, 曾我 朋義⁵, 谷川原 祐介¹ (慶應大医薬, ²慶應大病院薬, ³HMT(株), ⁴ヤクルト中研, ⁵慶應大先端生命科研)

【目的】塩酸イリノテカン(CPT-11)は topoisomerase I 阻害作用を有する抗癌剤であり、種々の癌腫に対し、first line あるいは second line の薬剤として、その有用性が認められている。しかし、副作用として骨髄抑制と消化器障害が知られており、副作用発現や抗腫瘍効果の患者間個体差が課題として残されている。特に抗腫瘍効果に関しては未だ予測可能な因子がないのが現状である。Capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry (CE-TOFMS)は数千の低分子化合物の同時測定が可能であり、網羅的メタボローム解析手法として注目されている。本研究では、CE-TOFMS による CPT-11 抗腫瘍効果予測因子発掘を目指し、*in vivo* 担癌マウスにおける血清低分子バイオマーカーの探索を行った。【方法】SN-38 に対する感受性の異なるヒト由来大腸癌細胞株 2 種類(高感受性株：HCT-116, 低感受性株：HT-29)をそれぞれヌードマウスに皮下移植し、経日的に腫瘍サイズを測定した。腫瘍サイズが 300~400mm³ となった時点で CPT-11 投与群(90mg/kg)、CPT-11 非投与群(溶解剤)に無作為に群分けし(day0)、尾静脈より緩徐に投与後、12, 24, 72hr, day7 に採血を行い、血清中代謝産物を CE-TOFMS にて測定した。【結果】CE-TOFMS により担癌マウスの血清から 246 ピークが検出され、高感受性(HCT-116)群と低感受性(HT-29)群間において、発現量の異なるピークが得られ、薬剤感受性と関連する血清中バイオマーカー候補となることが示唆された。【結論】本研究により、CE-TOFMS により得たピークが、CPT-11 感受性と関連する血清中バイオマーカーになりうるということが示唆された。CPT-11 に起因する血清代謝変化の評価は新規であり、バイオマーカーだけでなく薬剤・副作用発現メカニズムの解明等への応用が期待できる。