

Optimal cetuximab contact concentration using a collagen gel droplet-embedded culture drug chemosensitivity test in human oral squamous carcinoma cell lines

田村 隆希

論文内容の要旨

分子標的治療薬であるセツキシマブの頭頸部癌に対する効果予測因子は確立されていない。また、抗癌薬の効果を予測する方法として、抗癌薬感受性試験の1つであるCD-DST法（Collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test）が、近年臨床応用されるようになったが、同法におけるセツキシマブのがん細胞への至適接触濃度は、依然明らかではない。そこで、口腔扁平上皮癌を対象としたCD-DST法におけるセツキシマブの至適接触濃度の設定ならびに抗腫瘍効果予測の有用性に関する検討を行った。ヒト口腔由来扁平上皮癌細胞株13株を用いて、RT-PCR法でセツキシマブの耐性遺伝子を確認するとともに、任意の濃度設定でCD-DST法を行い、頭頸部扁平上皮癌における臨床奏効率と有効率曲線より至適接触濃度を算出した。そして、算出した至適濃度で、セツキシマブとCDDP、CDDP+5FUの併用効果を検討し、さらにヌードマウスを用いた *in vivo* による効果判定を行い、CD-DST法の結果と比較し、以下の知見を得た。

1. 増殖因子受容体 *EGFR*, *HER3*, *EGFRvIII* および癌抑制遺伝子 *PTEN* はすべての細胞株で発現を認めた。一方、増殖因子受容体 *HER2* は、いずれの細胞株でも発現していなかった。
2. CD-DST法における口腔扁平上皮癌に対するセツキシマブの至適接触濃度は、臨床奏効率と有効率曲線により $250 \mu\text{g/ml}$ と算出した。
3. セツキシマブおよびCDDP単剤投与群と比較して、セツキシマブ+CDDP(±5-FU)併用投与群においてT/C値の低下を認め、併用投与により抗癌薬感受性が増強することが示された。
4. CD-DST法でのセツキシマブ至適接触濃度における抗癌薬感受性は、ヌードマウスを用いた *in vivo* においても、ほぼ同等のものとして再現された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、CD-DST法におけるセツキシマブの至適接触濃度および抗腫瘍効果予測の有用性について検討したものである。その結果、CD-DST法を用いることで抗腫瘍効果の予測が可能であり、口腔癌化学療法における今後の個別化治療の可能性に道を拓くものと考えられた。以上は、歯学に寄与するところが多く、博士(歯学)の学位に値するものと審査する。

主査 佐藤 聡
副査 大越 章吾
副査 仲村 健二郎