Oral Session | Internal Medicine / Surgery

Fri. Nov 20, 2026 12:50 PM - 1:50 PM JST | Fri. Nov 20, 2026 3:50 AM - 4:50 AM UTC | Room 6 (1F 103)

Oral Session 13 Treatment Strategies for Unresectable and Recurrent Colorectal Cancer 1

座長：平田 賢郎（慶應義塾大学病院　腫瘍センター）

[O13-2] AZD6738 Enhances the Antitumor Effect of FTD in 5-FU–Resistant Colorectal Cancer Cell Lines

*Shuhei Uehara[1] (1. Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Nagoya City University)

【はじめに】
近年、抗腫瘍薬によるDNA損傷に対する、がん細胞が持つDNA損傷チェックポイントと呼ばれる修復機構が解明されてきている。センサー蛋白複合体が様々な分子を活性化し細胞周期を停止させ、損傷遺伝子の増幅を防ぐものである。DNA損傷チェックポイントを標的とする治療は、既存の抗腫瘍薬の効果を増強し得る。我々はG2/M期チェックポイントを阻害するATR阻害剤AZD6738に着目し、5-FU、FTDとの併用効果を報告してきた。大腸癌化学療法は5-FUが中心であるが、後方ラインでは耐性獲得が問題となる。FTDはS期にDNAに取り込まれ損傷を起こす薬剤であるが、単剤の効果は乏しく、進行再発大腸癌の後方ラインでの適応に限られている。本研究では5-FU耐性株に対するFTD＋AZD6738の効果を検討した。
【方法・結果】
①HCT116（p53wt）、DLD-1（p53mu）を5-FUに曝露しIC50が100倍となった耐性株HCT116/5FUR、DLD-1/5FURを樹立。②WST-1アッセイでFTDに単剤では効果のない濃度のAZD6738を併用すると細胞増殖が有意に低下した。③フローサイトメトリーでFTDによるG2/M期停止がAZD6738併用によって解除された。④Western blotでFTDにAZD6738を併用するとChk1のリン酸化が抑制され、DNA損傷及びアポトーシス蛋白の発現が増強した。⑤DLD-1/5FUR皮下移植マウスをControl群、AZD6738群、TAS102群、TAS102＋AZD6738群に分け、2週間経口投与を行う動物実験を行った。TAS102＋AZD6738群のみ有意に腫瘍増大が抑制された。体重減少や臓器障害、血液毒性はなかった。
【考察】
5-FUとFTDはともにTS阻害作用とDNA取り込み損傷作用を併せ持つが、FTDは後者の作用が他のフッ化ピリミジン薬剤と比べ強いことが知られている。5-FU耐性化の主な機序はTSの活性化とされる。本研究の結果から、DNA損傷の作用が強いFTDとDNA損傷修復を阻害するAZD6738の組み合わせは、5-FUに耐性化した大腸癌後方ラインでの治療戦略として有望である可能性が示された。

©一般社団法人 日本大腸肛門病学会