

## 論 文 要 旨

### **5-Aza-2-deoxycytidine enhances the sensitivity of 5-fluorouracil by demethylation of the thymidine phosphorylase promoter**

**〔5-Aza-2-deoxycytidine は thymidine phosphorylase の  
脱メチル化を介して 5-fluorouracil の感受性を高める〕**

西澤 由紀彦

#### **【序論及び目的】**

5-fluorouracil (5-FU) は、ピリミジン代謝拮抗薬であり、他の抗がん剤と併用で広範な腫瘍に対して用いられる。近年の研究により、5-FU に 5-aza-2-deoxycytidine (5-AZ) を併用させることで、5-FU の細胞増殖抑制効果が増強することが明らかになっているが、その詳細な機序については不明である。本研究では、5-FU の活性代謝酵素の 1 つである thymidine phosphorylase (TP) に着目し、5-AZ による 5-FU の細胞増殖抑制効果増強の機序解明を目的とし、検討を行った。

#### **【材料及び方法】**

5-FU の感受性を MTT assay 法により、タンパク質発現を Western blotting 法により、mRNA は RT-PCR 法により、TP promoter 領域のメチル化修飾は bisulfite sequence 法により評価した。

#### **【結 果】**

ヒト咽頭がん細胞 (KB-3-1) に、5-FU・5-AZ を併用することにより、5-FU の感受性が亢進し、その効果は TP 阻害剤を細胞に添加することによって抑制された。さらに、KB-3-1 細胞に 5-AZ を処理すると TP 発現が亢進し、Sp-1 siRNA の処理により 5-AZ による TP の亢進は抑制された。さらに、5-AZ により TP promoter 領域の Sp-1 結合サイトのメチル化修飾が解除されることが明らかになった。

### 【結論及び考察】

5-AZ による 5-FU の細胞増殖抑制効果の増強作用は TP promoter 領域に存在する Sp-1 結合サイトの脱メチル化による TP の発現の亢進に起因していることが示唆された。今回得られた知見は、5-AZ による 5-FU の抗腫瘍効果増強の機序を明らかにし、新たながん化学療法として 5-FU・5-AZ 併用の有用性を示すものである。

(Anticancer Research 2019 ; 39 : 4129-4136 掲載)