

論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌に対する抗癌剤の感受性－5-fluorouracil (5FU)代謝関連酵素からの検討－

指導教官 名川弘一 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成8年4月入学

医学博士課程
外科学専攻
氏名 竹上智浩

本研究の目的

5-fluorouracil (5FU)は大腸癌に対する第一選択の抗癌剤として30年以上使用されているが、進行大腸癌に対する奏効率は20%前後であり、下痢、色素沈着、骨髄抑制などの副作用も認められる。昨今5FUの感受性の予測にさまざまな研究が行われてきたが、本研究では5FU代謝関連酵素であるthymidylate synthase (TS)、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)に注目し、この2つの酵素を様々な方法で評価し、5FUの効果の予測となりうるかどうかを明らかにすることを目的とした。

大腸癌でのDPDの組織免疫染色上における特徴及び、蛋白発現量との関連性の研究

抗DPDモノクローナル抗体を用いて、結腸癌組織および正常組織

での免疫染色法での DPD の分布および、免疫染色強度と蛋白発現量との関連を検討した。DPD は癌組織、または間葉系の単核球の細胞質に高発現していた。免疫染色強度は蛋白発現に有意な相関を示していた。また組織免疫染色により、癌細胞における DPD の発現を特異的に検出できた。

大腸癌細胞株の TS 蛋白発現、DPD 酵素活性と、5FU または LV/5FU 療法に対する感受性との関連性の検討

TS 発現、DPD 活性と 5FU または LV/5FU 療法に対する感受性との関連、及び 5FU または LV/5FU 療法の際の TS, DPD 発現の変化を様々な TS 発現または DPD 活性を有する大腸癌細胞株を用いて検討した。5FU 感受性に対しては、DPD 活性は有意に相関したが、TS 発現は相関がみられなかった。また LV/5FU 療法は、殺細胞効果、TS 阻害両面において TS 低発現の細胞株には 5FU 療法に対して有効ではなかった。TS 発現量、DPD 活性の測定により 5FU または LV/5FU 療法の感受性を予測できると考えられた。

治癒切除結腸癌に対する組織免疫染色法を用いた TS、DPD 発現と予後及び術後化学療法の検討

治癒切除した結腸癌の TS または DPD 発現量と生存率及び、TS または DPD 高発現群および低発現群での化学療法の効果との関連を免疫染色法で retrospective study にて検討した。TS は独立予後因子であり、また化学療法施行群では DPD 低発現群が高発現群に比べ有意に予後良好であった。術後化学療法はむしろ TS 高発現、DPD 低発現群に最も有意義であり、他の群には有意な相関を示さなかった。

まとめ

5FU 代謝関連酵素である TS, DPD について、in vitro の実験では 5FU 療法への感受性は DPD 活性に相関し、また LV/5FU 療法は TS 高発現、DPD 低活性の腫瘍にもっとも有意義と考えられた。抗 DPD モノクローナル抗体を用いた免疫染色により、DPD の組織免疫染色上の特徴および蛋白発現との関連が明らかになった。治癒切

除結腸癌を対象とした TS、DPD 発現と、全体予後及び術後化学療法の効果との関連を retrospective に検討した結果、TS は治癒切除結腸癌における独立予後因子であり、TS 低発現群は生存率が良好であり術後化学療法は不要であった。化学療法施行群では DPD 低発現群が高発現群より予後良好であり、結腸癌術後の化学療法は、TS 発現群で、DPD 非発現群に最も有意義であると判明した。

TS、DPD を用いて、進行大腸癌に対する 5FU または LV/5FU 療法の感受性の予測および治癒切除の大腸癌に対する術後化学療法の適用の決定が可能であると考えられた。