

審査の結果の要旨

氏名：竹上智浩

本研究は大腸癌に対する抗癌剤である 5FU の作用機序を明らかにするため、その代謝関連酵素である TS (thymidylate synthase)、DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) と、5FU または leucovorin (LV)/5FU 療法に対する感受性及び術後生存率との関連性を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1、DPD のモノクローナル抗体を用いた大腸癌の組織免疫染色の特徴として、DPD が癌細胞の細胞質または間葉系の単核球に高発現すること、また染色強度が蛋白発現と有意に相関することが挙げられ、DPD の免疫染色が、5FU の感受性予測に適用できると考えられた。

2、大腸癌細胞株を用いて TS 発現量および DPD 活性と、5FU または LV/5FU 療法に対する感受性の検討を行った。その結果、1) 5FU 療法に対する感受性は DPD 活性と相関したが、TS 発現量とは相関しなかった。2) LV による 5FU の modulation は、TS 発現量の低い腫瘍には効果的でないと考えられた。

3、治癒切除結腸癌に対し、TS、DPD の組織免疫染色を行い、その発現強度と術後生存率および 5FU による術後化学療法の意義を検討した。その結果、1) TS はその発現自体が術後生存率に対する有意な独立因子であり、術後化学療法はむしろ TS 高発現群に有効であった。2) 術後化学療法は DPD 低発現群で有効であり、DPD 高発現群に施行すべきでないと考えられた。3) 結腸癌術後の化学療法は、TS 高発現群かつ DPD 低発現群に最も有意義であった。

以上、本論文は 1) TS 発現量、DPD 活性と、5FU または LV/5FU 療法の感受性との関連および 2) 治癒切除結腸癌の組織免疫染色法による TS、DPD 発現量と術後生存率及び術後化学療法との関連 を明らかにした。大腸癌に対する 5FU による化学療法の適応の決定および術後生存率の予測に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。