

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1208 号	氏 名	椎 名 隆 之
論文審査担当者	主 査 小 泉 知 展 副 査 大 森 栄・花 岡 正 幸		

(論文審査の結果の要旨)

臨床検体における ELISA 法による Thymidylate Synthase (TS) および Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) 発現が、肺癌患者の臨床病理学的因子および予後と関連するかどうかを検討した。酵素活性測定と ELISA 法でのタンパク定量で相関関係が示されていたため、ELISA 法で TS と DPD を測定した。

また、5-Fluorouracil (5-FU) 系抗癌剤は、TS 阻害率が抗腫瘍効果と相関するとされ、5-FU の不活化因子として DPD を阻害することにより抗腫瘍効果が増強するとされている。

肺癌では UFT による術後補助化学療法が stage IA の T1b と stage IB の腺癌症例に対して推奨されており、肺癌組織における TS や DPD 値が、術後補助療法の 1 つである UFT 治療の効果の予測因子となり得るか。

肺癌術後患者に対し、TS や DPD 値により個別化治療への有用性の裏付けとなり得るか。これらも検討した。

その結果以下の成績を得た。

1. TS および DPD 発現は、非腫瘍肺組織と比べ腫瘍組織において高値であった。TS (ng/mg protein) : 腫瘍部の中央値 10.4 (0.49-337.71), 非腫瘍部の中央値 2.2 (0.0-174.21), DPD (ng/mg protein) : 腫瘍部の中央値 264.3 (5.90-1333.14), 非腫瘍部の中央値 105.8 (24.95-589.96)であった。
2. 臨床因子では、TS は、女性、非喫煙者、腺癌で低値であり、DPD は、性別、喫煙歴、組織型で差は認めなかった。
3. 組織型における TS は、他の組織型は、腺癌や扁平上皮癌と有意差を認め、DPD では、腺癌、扁平上皮癌、他の組織型に差を認めなかった。
4. TS 低発現は、高発現よりも長期生存($p<0.01$)であり、DPD は生存と相関しなかった($p=0.12$)。TS および DPD ともに低発現は、ともに高発現よりも有意に生存期間が延長した($p<0.01$)。
5. UFT の術後補助化学療法を 59 人の患者に施行し、TS および DPD の高発現は最も予後が悪かった。

以上より、肺癌腫瘍部の TS や DPD を ELISA 法で測定した値は、個別化された肺癌患者の予後予測に役立つ可能性があり、TS をターゲットにした化学療法の効果予測因子として期待される。

したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値のあるものと認めた。