

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
<p>論 文 題 目</p> <p>Higher Tissue Levels of Thymidylate Synthase Determined by ELISA Are Associated with Poor Prognosis of Patients with Lung Cancer (ELISA 法を用いて測定した肺癌組織のチミジル酸合成酵素の高発現は肺癌患者の不良な予後と関連する)</p>	
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【緒言】チミジル酸シンターゼ (TS) は、チミジル酸生合成および DNA 複製において必須である。ジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) は、ピリミジン異化における律速酵素であり、5-フルオロウラシル (5-FU) の異化作用において重要である。今回、TS と DPD の発現と肺癌患者の臨床病理学的因子および予後との関連を比較検討した。</p> <p>【対象および方法】2004 年 4 月から 2007 年 12 月までに信州大学医学部附属病院で手術を施行された 168 人の肺癌患者を対象とした。切除検体から腫瘍組織検体と非腫瘍肺組織検体を採取し、-80℃で新鮮凍結保存した。酵素免疫測定法は、組換えヒト TS およびブタ肝臓から抽出された精製 DPD を用いて、抗 TS および抗 DPD ポリクローナル抗体を産生した。TS または DPD の ELISA プレートを調製し、肺癌組織または正常肺組織をホモジナイズしたタンパク質を抽出、タンパク質含量を比色定量した。ELISA を用いて 1mg のタンパク質に含まれる TS または DPD の量 (ng) を測定した。</p> <p>【結果】患者背景は、年齢 35 歳から 89 歳 (平均 69.5±9.7 歳)、男性 109 人と女性 59 人、既喫煙者または現喫煙者は 107 人、非喫煙者は 61 人であった。組織型は、腺癌 107 例、扁平上皮癌 39 例、その他 (大細胞癌 9 例、小細胞癌 5 例、多形癌 3 例、カルチノイド腫瘍 3 例、腺扁平上皮癌 2 例) 22 例、病理病期 IA 期 59 例、IB 期 34 例、IIA 期 8 例、IIB 期 23 例、IIIA 期 33 例、IIIB 期 7 例、IV 期 4 例であった。168 例のうち、術後補助化学療法として 59 例に UFT を少なくとも 2 年間または癌の再発まで 300mg/日の用量で経口投与し平均治療期間は 358 日 (14-947 日) であった。また、術後の観察期間中央値は 57.0 ヶ月 (0.3-132.6 ヶ月) と長期観察を行った。</p> <p>TS および DPD 発現レベルを、同一患者の腫瘍および非腫瘍肺組織で比較した。TS 発現の中央値は、腫瘍組織で 10.4ng/mg および正常肺組織で 2.2ng/mg、DPD 発現の中央値は、腫瘍組織で 264.3ng/mg および正常肺組織で 105.8ng/mg であり、TS および DPD の両方が、腫瘍組織で高発現していた ($p < 0.01$)。</p> <p>腫瘍組織における TS および DPD 発現を臨床病理学的因子について比較した。性別では、TS 発現は女性に低く DPD 発現は性差がなく、非喫煙者の TS 発現は喫煙者よりも低かったが DPD 発現は差がなかった。病理病期では、II 期と比較して I 期は TS 発現が低かったが DPD 発現は病理病期による違いは認めなかった。組織型では、TS 発現は非腺癌非扁平上皮癌と比較して腺癌および扁平上皮癌において有意に低かったが DPD 発現は、組織型の違いに差を認めなかった。</p> <p>臨床病理学的因子の単変量分析では、TS 発現は、男性、喫煙者および非腺癌が高発現、DPD 発現は、性別、喫煙歴に差はなく、非腺癌よりも腺癌において高発現であった。これらの因子を多変量解析すると、TS 発現は非腺癌組織よりも腺癌において低く ($p < 0.05$)、DPD 発現は女性および非喫煙者で有意に低かった ($p < 0.001$, $p < 0.05$)。</p> <p>全生存期間の中央値は 81.4 ヶ月、3 年生存率 72.6%、5 年生存率 58.5%、10 年生存率 35.4% であった。TS 発現の中央値により 2 群に分けた場合、TS 低発現は良好な生存であり ($p < 0.01$)、DPD 発現の中央値により 2 群に分けた場合、DPD 低発現と高発現では生存に差は認められなかった。さらに、TS および DPD 発現により 4 群に層別化した場合、TS および DPD 発現が共に低発現は、共に高発現より良好な予後を有した ($p < 0.01$)。Cox 比例ハザード回帰分析では、喫煙歴のみが独立した予後因子であった。TS および DPD の発現は、単独でも組み合わせても、肺癌患者の独立した予後因子ではなかった。</p> <p>腺癌患者 107 例を TS および DPD 発現により 4 群に層別化した場合、TS 低発現および DPD 低発現は、TS 高発現および DPD 高発現よりも有意に良好な予後を有した ($p < 0.05$)。Cox 比例ハザード回帰分析では、TS 低発現、喫煙歴は独立した予後因子であった。</p> <p>テガフル - ウラシル (UFT) にて術後補助療法施行 59 例を TS および DPD 発現により 4 群に層別化した場合、TS 高発現および DPD 高発現は、他の 3 群よりも予後不良な傾向であり、Cox 比例ハザード回帰分析では、TS 低発現は独立した予後因子であった。</p> <p>【結語】本研究では、肺癌組織における TS 発現と肺癌患者の長期予後との間に有意な相関があり、ELISA は測定方法が複雑ではあるが、TS および DPD 発現を測定する有用な方法であることが示唆された。</p>	