(11)

氏名(生年月日)　小林　敏（コバヤシ　サトシ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第2153号
学位授与の日付　平成14年4月19日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**大腸癌腫瘍組織内 Thymidylate Synthase（TS）の臨床的意義についての検討**
論文審査委員　（主査）教授　高崎　健
（副査）教授　亀岡　信悟，二瓶　宏

論文内容の要旨

〔目的〕

Thymidylate synthase（TS）は核酸合成に必要な核内酵素の一つで，腫瘍増殖にも関係していると推測されている．一方，フッ化ピリミジン系抗癌剤はTSと関係し，抗腫瘍効果を発現する．本研究ではフッ化ピリミジン系抗癌剤を投与した治癒切除不能進行・再発大腸癌症例について，癌組織内のTSを免疫染色により評価し，臨床病理学的因子と予後との関連から，抗腫瘍効果の指標としての可能性について検討した．

〔対象および方法〕

90年から99年までの治癒切除不能の進行・再発大腸癌症例のうち，その治療として，LV/5-FU療法を施行した43例を対象とした．

TSの検出は，ホルマリン固定標本に，抗ヒトrecombinant TSポリクローナル抗体を用いた免疫染色法で行った．腫瘍細胞の染色程度の評価は，標本を200倍視野で観察し，染色性の良い1視野について，観察視野内の全腫瘍細胞数と染色陽性腫瘍細胞数を数え，陽性率[(染色陽性腫瘍細胞数/全腫瘍細胞数)×100]で評価し，平均陽性率よりも高いものを高染色群，低いものを低染色群とした．

〔結果〕

臨床病理学的因子で，年齢，性別，腹膜播種性転移，肝転移，リンパ節転移については，TSとの関連は認められなかった．壁深達度では，ss，a1以下では高染色群9例，低染色群14例，se，a2以上では高染色群14例，低染色群6例となり，壁深達度se，a2以上の症例に高染色群が多かった（$p=0.041$）．

化学療法の奏効度とTSの関連では，CR・PRの奏効例で高染色群2例，低染色群10例，NC・PDの非奏効例で高染色群21例，低染色群10例であり，奏効例に低染色群が多かった（$p=0.0026$）．

さらに予後では，累積5年生存率は高染色群16.2%，低染色群33.2%，その50%生存期間は高染色群14.3カ月，低染色群31.6カ月で，低染色群の予後が良好であった（$p=0.0015$）

〔考察〕

フッ化ピリミジン系抗癌剤の作用機序の一つには，5-FUの生成物がTSとternary complexを形成することによって，チミジル酸の合成を抑制し，DNAの合成を阻害することにある．つまり，DNA合成において，TS量が多い腫瘍はフッ化ピリミジン系抗癌剤が効きにくいため，予後が不良になるのではないかと思われる．

今回，進行・再発例という明らかに腫瘍増殖能が高いと考えられる症例においても，TS陽性率で分類することにより，化学療法に対する反応に差があること，さらに予後についても，明確に差がでたことは意義があると考える．

〔結論〕

フッ化ピリミジン系抗癌剤の投与を術後に受けている症例において，大腸癌腫瘍組織内TSの染色度が低い症例は，高い症例に比べ，予後は良好であり，フッ化ピリミジン系抗癌剤がTS量の少ない腫瘍の術後化学療法に効果的である可能性が示唆された．

論 文 審 査 の 要 旨

現在消化器癌に対する化学療法の効果を予測するための種々因子の検討が進められているが，その中で5FU系の抗がん剤の代謝系に関係するthymidylate synthase（TS）の関与についての検討である．

大腸癌症例を用いての臨床研究であり，おおつかみで見るとTSの染色度の低い例では高い例より治療予後は良好との結果が得られている．

当然予想された結果が確認されたに留まっており，今後さらに病態薬理的な検討が継続して行われてゆくことが望まれる．

主論文公表誌

大腸癌腫瘍組織内Thymidylate Synthase（TS）の臨床的意義についての検討

東京女子医科大学雑誌　第72巻　第1号　12～18頁（平成14年1月25日発行）小林　敏，遠藤俊吾，加藤博之，芳賀駿介，梶原哲郎

副論文公表誌

1）盲腸に重積した虫垂粘膜液嚢腫の1例．日本大腸肛門病会誌　53(5)：273-276（2000）宮本礼子，遠藤俊吾，加藤博之，吉松和彦，橋本雅彦，小林敏，小川健治，芳賀駿介，梶原哲郎

2）十二指腸乳頭部に発生し閉塞性黄疸をきたした過誤腫の1例．東女医大誌　67(1・2)：93-97(1997)窪田公一，熊沢健一，小林　敏，細川俊彦，塩沢俊一，押部信之，土屋　玲，増田俊夫，芳賀駿介，梶原哲郎，大井　至，相羽元彦