

論文審査の要旨

てんかん治療では、抗てんかん薬が用いられるが、難治例ではてんかん外科の適応がありうる。難治性部分てんかんでは、焦点切除が考慮されるためてんかん焦点の正確な同定が必須である。そのため各種核医学検査 (Iomazenil (IMZ) -SPECT, FDG-PET, 脳血流 SPECT, SISCOM) も実施される。IMZ-SPECT の小児での検討は少ない。本研究では、焦点を推定し得た小児部分てんかんで、臨床発作の詳細な検討、発作間欠期脳波、頭部 MRI 検査を実施し、IMZ-SPECT を全例に施行し、視覚的にその異常部位とてんかん焦点の局在の一致を評価した。側方性と局在性の一致率を検討した結果、側頭葉てんかんでは高率に一致した。小児部分てんかんでも、成人同様にてんかん焦点の同定に IMZ-SPECT の有用性が示唆された。特に小児では PET よりも被曝や鎮静の問題が少なく、同等の有用性を持つ IMZ-SPECT はより有用と考えられる。IMZ-SPECT が小児部分てんかん、特に側頭葉てんかんの焦点同定において、有用性が期待されることを明らかにした点で本論文は価値がある。

30

氏名	ヤマ ネ タカ オ 山 根 貴 夫
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2750 号
学位授与の日付	平成 24 年 11 月 16 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	Analysis of the mRNA Expression Levels of Thymidylate Synthase (TS), Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) and Orotate Phosphoribosyl Transferase (OPRT) in Liver Metastases from Colorectal Cancer. (大腸癌肝転移巣における TS, DPD, OPRT の mRNA 発現量の検討)
主論文公表誌	Hepatogastroenterology 第 60 巻 第 122 号 doi:10.5754/hge12605 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 山本 雅一, 立元 敬子

論文内容の要旨

〔目的〕

5-Fu の代謝に関連する TS (標的酵素), DPD (不活化酵素), OPRT (活性化酵素) に関して, 原発腫瘍内における各酵素量の多寡が, 5-Fu の感受性や予後に関わっていることがわかってきた。しかし治療対象となる転移巣についてはほとんど検討されていない。今回, 大腸癌肝転移巣における TS, DPD, OPRT の mRNA 発現量を測定し, 他の臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。

〔対象および方法〕

1988 年 2 月～2003 年 4 月の大腸癌肝転移切除 55 例を対象とした。全例 5-Fu 系抗癌剤を術後に投与している。切除標本より Laser Capture Microdissection (LCN) 法により癌組織の一部を抽出・精製し, Real-time PCR により TS, DPD, OPRT の各酵素の mRNA 量を測定した。原発巣および肝転移巣の臨床病理学的因子と比較検討した。予後との関連は, 各酵素の mRNA 発現量を高値群と低値群に分け比較した。Cut off 値は Maximal χ^2 検定で算出した。生存曲線は Kaplan-Meier 法によって計算し, 検定は Log-rank test を用いた。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを使用した。

〔結果〕

1. 病理因子と各酵素 mRNA 発現量: 肝転移時期 (同時性/異時性)・組織型 (well/mod, por, muc)・リンパ節転移数 (0, 1/2 個以上)・性別 (男性/女性) において各酵素 mRNA 発現量を比較したが, いずれも有意差は認めなかった。

2. 予後：単変量解析では、各酵素 mRNA 発現量から高低の 2 群に分けて予後について検討した。生存期間中央値は TS 低値群 (25 例) が 3.77 年、TS 高値群 (27 例) が 2.39 年であり、低値群が予後は良好であった ($P=0.0134$)。DPD と OPRT の発現量では予後に差を認めなかった。肝転移時期、性別、リンパ節転移数では予後に差はなく、組織型で差を認めた ($P=0.0031$)。組織型、リンパ節転移数、TS mRNA (高値群/低値群) で多変量解析を行うと、組織型でのみ差を認めた。

〔考察〕

大腸癌肝転移症例の生存分析の結果で、肝転移巣の各酵素 mRNA 発現量からは、TS 低値群で有意に生存期間が長くなるという結果を得た。今回の症例はすべて 5-Fu 系抗癌剤を投与しており、TS 低値群で 5-Fu の感受性が高く、悪性度も低いとの従来よりの報告もあり、TS 低値群で 5-Fu 系抗癌剤がより有効であったと考えられた。DPD、OPRT mRNA 発現量では予後における差は認められなかった。多変量解析では組織型だけに差を認めた。しかし TS mRNA 発現量は組織型との関連はなく、単変量解析で強い差を認めているので、組織型よりは弱いが予後規定因子として有用と考えられた。

〔結論〕

大腸癌肝転移症例では、転移巣での TS mRNA 低値群は高値群に比べ予後が良好であった。転移巣における TS mRNA 値は 5-Fu 系抗癌剤による化学療法症例の予後因子として有用であることが示唆された。

論文審査の要旨

5FU の代謝に関する酵素である thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), orotate phosphoribosyl transferase (OPRT) の大腸癌原発巣での酵素量の多寡が 5FU の感受性や予後に関わっていることがわかってきたが、転移巣の酵素量についてはまだ十分解明されていない。今回大腸癌肝転移巣の mRNA 発現量を測定し、臨床病理学的因子および予後との関連からその意義を検証した。

対象は大腸癌肝切除 55 例で、全例 5FU 系抗癌剤を術後に投与した。Laser capture microdissection 法により癌組織の一部を抽出・精製し、real-time PCR 法にて TS、DPD、OPRT の各酵素の mRNA 量を測定した。

病理学的因子と各酵素の mRNA 発現量の検討では、肝転移時期、組織型、リンパ節転移数、性別において、差は認めなかった。各酵素の mRNA 発現量を高低の 2 群に分け生存期間中央値を検討すると、TS 低値群 ($n=25$) が 3.77 年、TS 高値群 ($n=27$) が 2.39 年であった ($p=0.0134$)。DPD、OPRT では生存期間中央値に差は認められなかった。TS mRNA、リンパ節転移数、組織型の多変量解析では組織型でのみ有意差を認めた ($p=0.0035$)。

大腸癌肝転移巣での TS mRNA 低値群の予後が良好であった。この研究により肝転移巣での TS 低値群は 5FU が有効であり、TS 値は予後規定因子になり得ることが判明した。

以上、本論文は臨床的に極めて価値ある論文である。