

主論文の要約

4 型胃癌における TS, DPD, TP, OPRT の mRNA の発現と予後

東京女子医科大学第二外科学教室

(主任：亀岡信悟教授)

橋本 忠通

東女医大誌第84 巻臨時増刊3号 頁E365～E371 平成26 年11月に掲載

【目的】

4 型胃癌は早期発見が困難なため、治癒切除率が低く高率に再発するため、他の肉眼系の胃癌と比較しても極めて予後不良である。一方で、胃癌に対して、奏効率の高い薬が開発されてきた。その中でフッ化ピリミジン系抗癌剤は依然として中心となる薬剤の一つである。thymidine synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP), orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) はフッ化ピリミジン系抗癌剤の代謝酵素であり、原発巣でのその発現と治療効果について多くの報告がなされている。また、独立した予後因子としても報告されている。しかし、4 型胃癌では癌細胞が少なく、間質が多いため、測定が難しくこれまでは報告が少ない。近年になり、パラフィン包埋標本より癌細胞だけを分離し、各酵素の遺伝子が測定できるようになってきた。そこで、我々はその方法を用いて、4 型胃癌手術例の原発巣の各酵素 mRNA を測定し、その有用性について検討した。

【対象および方法】

当科にて切除した 4 型胃癌手術 62 症例において、摘出標本より腫瘍内の TS, DPD, TP, OPRT を Danenberg Tumor Profile (DTP) 法を用いて mRNA を測定し、臨床病理学的因子、及び予後との関連性を検討した。

【結 果】

対象症例の生存期間中央値は500日で、平均経過観察期間は852±129日であった。これまで4型胃癌では腫瘍成分が少なかったため十分測定できなかったが、DTP法を用いることで92.5%の症例で測定できた。各酵素値は組織型および臨床病期との関連は認めなかった。各酵素値と予後を検討するとTS mRNA、DPD mRNA、OPRT mRNAで差を認めなかったが、TP mRNAでは3年生存率が高値群19%、低値群40%になりTP mRNA高値群にて予後が有意に不良であった。予後について各酵素値と病理因子（組織型、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、漿膜浸潤の有無）にて多変量解析を行った。TP mRNAは、Hazard rateが1.4891で、リンパ管侵襲、静脈侵襲、漿膜浸潤の有無とともに有意な独立した因子であった。また高値例ではリンパ節転移、リンパ管侵襲が有意に高度であった。

【考 察】

各酵素値と予後とを検討するとTP mRNA 高値群にて予後不良であり、多変量解析でもリンパ管侵襲、静脈侵襲、漿膜浸潤の有無とともに予後因子として残った。その一因としてTP のリンパ節転移への関与が考えられた。またTP が高い腫瘍では5FU系薬剤に対して高い感受性を示すことが報告されており、生検検体より化学療法の感受性予測の可能性も示唆された。

【結 論】

TP mRNA は独立した予後因子であり、予後判定の指標となりうることが示唆された。