ヒト肺癌組織におけるチミジル酸合成酵素およびジヒドロピリミジン脱水素酵素の発現はプラチナ系抗癌剤のin vitro 感受性と有意に相関する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19153

学位授与番号	甲第1794号
学位授与年月日	平成 18 年 6 月 30 日
氏　　名	滝沢　昌也
学位論文題目	In vitro sensitivity to platinum-derived drugs is associated with expression of thymidylatesynthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in human lung cancer (ヒト肺癌組織におけるチミジル酸合成酵素およびジヒドロピリミジン脱水素酵素の発現はプラチナ系抗癌剤の in vitro 感受性と有意に相関する)
論文審査委員	主　査　　教　授　　中尾　眞二 副　査　　教　授　　太田　哲生 　　宮本　謙一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は核酸代謝における中心的酵素である. また, 細胞増殖活性の指標となる抗原として proliferating cell nuclear antigen (PCNA) がある. TS 遺伝子にはリピート配列多型 (VNTR) と一塩基多型 (SNP) が存在し, その組み合わせにより TS の発現レベルが異なる. 腫瘍細胞における TS, DPD, PCNA の発現レベルは, 5-FU 系抗癌剤による治療効果と相関することが知られている. 今回, 非小細胞肺癌の TS 遺伝子型と TS, DPD, PCNA mRNA 発現量, *in vitro* 抗癌剤感受性との関係を解析した. 非小細胞肺癌 78 例を対象とし, 切除標本の腫瘍組織より DNA, RNA を抽出した. 抽出した DNA を鋳型として, PCR 及び PCR-RFLP 法により TS 遺伝子型を判定した. TS, DPD, PCNA mRNA 量は real-time RT-PCR 法により測定した. 各検体について組織培養法による抗癌剤感受性試験を行い, MTT assay を用いて抗癌剤による抑制率を算出した. 抗癌剤感受性試験には 5-FU, CDDP, CBDCA, SN-38, DOC, GEM の 6 種類の抗癌剤を用いた. 結果は以下のように要約される.

1. TS 遺伝子型と性別, 組織型などの臨床病理学的因子の間に有意な関係は認めなかった.

2. TS, DPD, PCNA mRNA 量は, DPD mRNA は腺癌で, PCNA mRNA は扁平上皮癌でそれぞれ有意に高値であった.

3. 各抗癌剤抑制率と臨床病理学的因子, TS 遺伝子型, TS, DPD, PCNA mRNA 発現量との間には有意な相関は認めなかった.

4. TS mRNA と PCNA mRNA の比である TS/PCNA, DPD mRNA と PCNA mRNA の比である DPD/PCNA を算出し, 各抗癌剤抑制率と比較した結果, TS/PCNA, DPD/PCNA と CDDP, CBDCA の抑制率にそれぞれ有意な負の相関を認めた. 他の抗癌剤との間には有意な関係は認めなかった.

5. TS 遺伝子型によるサブグループ解析を行った結果, VNTR の 3R/3R 群において TS/PCNA と CDDP, CBDCA, SN-38 の抑制率に, また DPD/PCNA と CDDP 抑制率にそれぞれ有意な相関を認めた. また SNP の 3G アレルを有する蛋白高発現群 (2R/3G, 3C/3G, 3G/3G) において TS/PCNA と CDDP, CBDCA の抑制率に, DPD/PCNA と CDDP 抑制率にそれぞれ有意な相関を認めた. VNTR の 2R/2R, 2R/3R 群と SNP の蛋白低発現群では有意な関係は認めなかった.

以上の結果から, 肺癌組織における TS, DPD 発現は, プラチナ系抗癌剤に対する *in vitro* 感受性と相関を示し, また, TS 遺伝子型はその関係に影響を及ぼす因子であることが示された. TS 遺伝子型と TS, DPD 発現は, 非小細胞肺癌における化学療法の効果予測因子となり得る可能性が示唆された.

本研究は, TS 遺伝子多型が非小細胞肺癌における化学療法の効果に影響を及ぼすことを初めて示したものであることから, 学位に値する重要な研究であると判断された.