

学位授与番号	医博乙第1514号
学位授与年月日	平成12年1月19日
氏名	足立 巖
学位論文題目	肺癌におけるチミジル酸合成酵素の発現とその臨床的意義
論文審査委員	主査 教授 渡邊 洋 宇 副査 教授 三輪 晃 一 教授 磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

核酸合成律速酵素を標的とする薬剤の殺細胞効果には、腫瘍細胞内環境、とりわけ標的酵素の発現や周辺代謝関連物質の濃度が深く関与する。最近5-フルロウラシル(5-FU)の標的酵素であるチミジル酸合成酵素(TS)が注目され、TSの阻害には充分量の還元型葉酸が必要であることなどが判明した。未だに有効な化学療法が確立されていない非小細胞性肺癌も、同様の調節因子を併用することで5-FUに感受性を示す可能性は極めて高い。またTSは、5-FUと還元型葉酸によって競合的に阻害されるため、TSの発現量が有効な阻害の成否を左右する重要な因子と考えられる。しかし非小細胞性肺癌についてTSの発現を観察した報告は見られない。

5-FUが惹起する細胞死はアポトーシスの過程をたどることが明らかになり、アポトーシス関連遺伝子の発現状態から5-FUの感受性を判定する試みも開始された。しかしTSとbcl-2、p53などのアポトーシス関連遺伝子の発現を同時に検討した研究は見られない。本研究では、金沢大学医学部第一外科で切除された非小細胞性肺癌84例を対象としてTS、bcl-2蛋白およびp53の発現を免疫組織学的に検討し、臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. TS蛋白発現陽性率は、非小細胞肺癌全体で39.3%、腺癌で32.6%、扁平上皮癌で47.4%であった。
2. TS値と予後との関連をみると、扁平上皮癌症例において病期Ⅲ症例の予後は、TS陽性例で陰性例と比較して、有意に不良であった($p < 0.05$)。
3. bcl-2蛋白発現陽性率は非小細胞肺癌全体で27.4%、腺癌で21.7%、扁平上皮癌で34.2%であった。
4. p53過剰発現率は非小細胞肺癌全体で61.9%、腺癌で52.2%、扁平上皮癌で73.7%であり扁平上皮癌で有意に高率であった($p < 0.05$)。
5. TS値とp53発現量との間には、非小細胞肺癌全体で有意な正の相関関係が認められた($p < 0.05$)。また腺癌と扁平上皮癌に分けて検討しても同様であった。

以上の結果より、非小細胞肺癌組織を用いた免疫染色によるTS発現の評価が可能であることが判明した。また非小細胞肺癌組織におけるTSと変異型p53の相互発現調節機構の存在が示唆された。

以上、本研究は肺癌組織のTSを測定することにより治療前に化学療法の有効性が評価可能となり、肺癌治療に貢献する価値ある労作と評価された。