

# Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer

メタデータ	言語: eng 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15777">http://hdl.handle.net/2297/15777</a>

学位授与番号	甲第1569号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	石田善敬
学位論文題目	Association of Thymidylate Synthase Gene Polymorphism with its mRNA and Protein Expression and with Prognosis in Gastric Cancer (胃癌におけるチミジル酸合成酵素の遺伝子多型性とその mRNA 発現, 蛋白発現および予後との関連)
論文審査委員	主査 教授 宮本 謙一 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

5-Fluorouracil (5-FU) の標的酵素であるチミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase: TS) は, 5' -untranslated region (5' -UTR) に配列多型を示す繰り返し配列を持ち, その多型は TS 蛋白の発現に関与しているとされている。

本研究では, 胃癌組織において TS 遺伝子多型性と TS mRNA 発現, TS 蛋白発現に相関関係が得られるか否か, また TS 遺伝子多型性は予後因子となりうるか検討した。進行胃癌症例 115 例より癌組織を採取しゲノム DNA を抽出した。5' -UTR の PCR 増幅により TS genotype を判定した。TS mRNA 量は real-time fluorescence detection 法にて, TS 蛋白量は [<sup>3</sup>H]Fluoro-dUMP binding assay にて測定し, TS genotype による群間で比較した。結果として, TS 5' -UTR の PCR 増幅により 210 および 240bp の PCR fragment を得, それぞれ 2 repeat sequence (2R), 3 repeat sequence (3R) に対応していた。PCR 産物の泳動像より TS genotype を 2R/2R, 3R/3R, 2R/3R に分類すると, その頻度はそれぞれ 6%, 71%, 20% であった。TS genotype と TS mRNA 発現との間に有意な関係を認めなかったが, TS 蛋白は 2R/3R 群に比較し 3R/3R 群で高発現を示した。また retrospective に TS genotype と臨床病理性の諸因子を検討したところ, 3R/3R 群では 2R/2R, 2R/3R 群に比較し有意に臨床病期が進行していた。予後解析では, 3R/3R 群の方が生存率は低かったが, これは 3R/3R 群で病期が進行していることが一因と考えられた。術後 fluoropyrimidine の経口化学療法が行われていた症例にて同様に予後検定すると, 有意差は得られなかったものの, 3R/3R 群に比較し 2R/2R, 2R/3R 群の方がより高い生存率を示した。

以上の結果から, TS genotype は TS mRNA から TS 蛋白への翻訳機構を介して蛋白発現に関与していることが考えられた。また TS genotype は胃癌における腫瘍の生物学的悪性度を示す因子として, また 5-FU による化学療法の効果予測因子としての可能性が示唆された。よって, 本研究は, 胃癌の化学療法の発展に寄与する労作と評価された。