胃癌・大腸癌におけるチミジル酸合成酵素および細胞周期制御因子の発現とその臨床的意義に関する研究

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: 宇野, 雄祐
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15580

学位授与番号	医博乙第1503号
学位授与年月日	平成11年11月17日
氏　　名	宇野雄祐
学位論文題目	胃癌・大腸癌におけるチミジル酸合成酵素および細胞周期制御因子の発現とその臨床的意義に関する研究
論文審査委員	主査　教授　渡邉洋宇 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

チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase, TS）は，デオキシウリジン一燐酸を還元的メチル化反応によりデオキシチミジン一燐酸に代謝する酵素であるとともにフッ化ピリミジン系抗癌剤の標的酵素である。本研究では抗TS抗体を用いた免疫組織染色法によるTS蛋白定量の信頼性を検討することを目的として，胃癌手術摘出標本39例と大腸癌手術摘出標本32例を対象に透過光顕微鏡画像解析装置を用いて定量したTS免疫組織染色強度とバインディングアッセイ法で定量したTS蛋白量とを比較した。また，胃癌手術摘出標本80例と大腸癌手術摘出標本50例を対象としてTS染色強度と臨床病理学的因子との関連を検討した。さらに，細胞周期制御因子であるp53，$p21^{WAF1/CIP1}$，$p16^{INK4a}$，サイクリンD1，pRB，およびPCNAの発現を免疫組織学的に評価し，TS染色強度との関連について検討した。得られた結果は以下の通りである。

1）胃癌組織，大腸癌組織ともにTS染色強度とTS蛋白量との間に有意な正の相関を認めた。

2）胃癌症例，大腸癌症例ともに，臨床病期が進行するほどTS染色強度が低値を示した。また，予後との関連ではTS染色陽性例の予後が陰性例に比べ良好である傾向を認めた。

3）細胞周期制御因子の発現とTS染色強度の関連については，胃癌において$p16^{INK4a}$陽性例が陰性例と比較し有意に高い染色強度を示した。大腸癌におけるTS染色強度はp53陽性例，$p16^{INK4a}$陽性例，PCNA陽性例において各々陰性例に比べ有意に高い染色強度を示した。

以上の研究結果から，抗TS抗体を用いた免疫組織染色法はTS蛋白量の定量法として高い信頼性を有しているものと考えられた。胃癌・大腸癌においては腫瘍内TS蛋白発現量と腫瘍の生物学的悪性度は逆相関を示す可能性が示唆された。また，胃癌・大腸癌ともに，TS蛋白質の発現はpRB－転写因子E2F系以外の調節を受けているものと考えられた。大腸癌においてTS蛋白量とp53の過剰発現は高い相関性を示し，大腸癌ではTS蛋白発現亢進の背景の1つにp53遺伝子の変異が関与しているものと考えられた。

以上，本研究は，抗TS抗体を用いた定量的免疫組織染色法を確立し，消化器癌におけるTSと生物学的悪性度や進展機序との関連を明確にしたものであり，消化器癌学に寄与する価値ある研究と評価された。