

消化管癌化学療法における生化学的修飾の研究:
とくに三者結合体形成と還元型葉酸代謝を中心に

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/2297/15329

学位授与番号	医博乙第1331号
学位授与年月日	平成6年12月21日
氏名	道傳研司
学位論文題目	消化管癌化学療法における生化学的修飾の研究 —とくに三者結合体形成と還元型葉酸代謝を中心に—

論文審査委員	主査 教授 渡邊 洋 宇
	副査 教授 佐々木 琢 磨
	教授 宮崎 逸 夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

各種進行癌に対する適正な化学療法については未解決な点が多いが、最近、腫瘍細胞内での抗癌剤の代謝を調整し、その効果増強を図る、いわゆる生化学的修飾 (biochemical modulation) が注目されている。本研究では消化器癌を取り上げ、その生化学的修飾に関する研究を行った。

胃または大腸のヒト腺癌症例75例から得た癌組織計87検体を対象とした。各種酵素活性の測定にはラジオアイソトープでラベルした基質を使用した。また、還元型葉酸濃度の測定にはLactobacillusのチミジル酸合成酵素を用いた。得られた結果は次の通りである。

- 1) 癌組織での5-フルオロウラシルのリン酸化および分解経路活性はそれぞれ、 $4.5 \pm 3.9 \text{ nmol/g組織/分}$ 、 $1.4 \pm 1.0 \text{ nmol/g組織/分}$ であった。
- 2) 癌組織内のチミジル酸合成酵素 (以下TSと略) の濃度、メチレンテトラヒドロ葉酸とテトラヒドロ葉酸の合計濃度はそれぞれ $2.5 \pm 3.6 \text{ nM}$ 、 $1.9 \pm 1.0 \text{ nM}$ であった。また、内因性のメチレンテトラヒドロ葉酸およびテトラヒドロ葉酸のみで形成された三者結合体 (以下TCと略) のTS濃度に対する百分率とTS濃度との間に、有意な負の相関がみられた。さらに、試験管内では、メチレンテトラヒドロ葉酸とテトラヒドロ葉酸の合計濃度のTS濃度に対する比はTS濃度と有意な負の相関を示した。これらのことから、TS濃度が高い癌組織では、相対的にメチレンテトラヒドロ葉酸やテトラヒドロ葉酸が不足していることが明らかになった。
- 3) 採取前にフッ化ピリミジンを投与された検体のTS阻害率とTS濃度の間に負の相関はなく、生体内では他の還元型葉酸からメチレンテトラヒドロ葉酸やテトラヒドロ葉酸が産生されると推測された。
- 4) 試験管内でのTCの半減時間は 36 ± 8 分であり、これはメチレンテトラヒドロ葉酸濃度と有意な正の相関を示した。

以上の結果から、5-フルオロウラシルの分解経路活性はそのリン酸化経路活性と同程度の活性を有していること、また、腫瘍組織間にみられるTS濃度や還元型葉酸濃度の相違がフッ化ピリミジン投与後のTC形成量ひいてはTS阻害率を左右することが明らかになった。

以上、本研究は抗癌剤の効果増強法を生化学的修飾の面から明らかにしたものであり、消化管癌治療に貢献する労作と評価された。