

氏名	フアン 黄	チェン 政	ロン 龍
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	論 医 博 第 1724 号		
学位授与の日付	平 成 12 年 11 月 24 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当		
学位論文題目	Intratatumoral expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in non-small cell lung cancer patients treated with 5-FU-based chemotherapy. (5-FU 系抗腫瘍剤の投与をうけた非小細胞肺癌患者における thymidylate synthase と dihydropyrimidine dehydrogenase の腫瘍内発現の意義)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 邊 博 彦      教 授 今 村 正 之      教 授 和 田 洋 巳		

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】5-Fluorouracil (5-FU) 系抗腫瘍剤は広く臨床的に使用されている薬剤である。これまでの基礎的実験で、この5-FU系抗腫瘍剤の効果は、thymidylate synthase (TS) 及び dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の腫瘍内発現との関連があるとの報告がある。TSはDNA合成に必須であり、特に経口の5-FU系抗腫瘍剤は、低い薬物濃度で作用し、腫瘍内TSを阻害することにより、その抗腫瘍効果がみられると考えられている。また、DPDは5-FU系抗腫瘍剤の分解酵素であり、この腫瘍内発現も本剤の抗腫瘍効果に影響を及ぼすとされている。近年、5-FU系抗腫瘍剤の非小細胞肺癌に対する有用性が認められた。しかし、TSとDPDの発現との関連に対する臨床研究はこれまで消化器癌や乳癌などに限られてきた。そこで、5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌患者におけるTSとDPDの腫瘍内発現の意義を明らかにすむために、これらの発現を免疫組織学的に評価し、臨床的検討を行った。

【対象と方法】外科的切除を行い5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌68例を対象とした。パラフィン包埋標本を用い、マイクロウェーブ照射による抗原賦活化を併用した、ABC法により免疫組織学的染色を行った。1次抗体は抗ヒトTS-ウサギポリクローナル抗体と抗ヒトDPD-ウサギポリクローナル抗体を使用した。判定方法としては、TSではHSCORE30以上をTS陽性腫瘍とし、DPDではHSCORE50以上をDPD陽性腫瘍とした。

【結果】(1)TSの腫瘍内発現：TS陽性腫瘍は40例(58.8%)であった。組織型別にみると、TS陽性腫瘍は扁平上皮癌で腺癌よりも多い傾向がみられた(74.1%対45.5%)。TSの発現は病期などとは関連はなかった。(2)DPDの腫瘍内発現：DPD陽性腫瘍は33例(48.5%)であった。DPDの発現は組織型や病期などとは関連はなかった。(3)TS発現と予後との関連：TS高発現群はTS低発現群より有意に予後が不良であった(5年生存率で42.7%対70.2%,  $P=0.0267$ )。特に進行期肺癌においてTS高発現群はTS低発現群より有意に予後が不良であった(5年生存率で18.6%対57.9%,  $P=0.0086$ )。(4)DPD発現と予後との関連：DPD高発現群はDPD低発現群より有意に予後が不良であった(5年生存率で43.1%対64.4%,  $P=0.0268$ )。(5)TS及びDPDの発現と予後との関連：TSとDPDの発現には相関はみられなかった( $r=0.074$ )。そこで、非小細胞肺癌68例を両者の発現別で4群に分類した。それぞれの5年生存率は、両者とも低発現群で80.8%、TS低発現-DPD高発現群で54.5%、TS高発現-DPD低発現群で50.3%、両者とも高発現群で35.6%であった。両者とも低発現群が最も予後が良好であった。多変量解析でみると、TSとDPDの発現状態は、5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌患者における有意な予後不良因子であった(危険率2.295,  $p=0.0043$ )。

【考察】非小細胞肺癌において、TSとDPDの腫瘍内発現は、それぞれ独立した因子であり、共に5-FU系抗腫瘍剤を投与した患者における有意な予後不良因子であった。TSとDPDの腫瘍内発現を評価することは、非小細胞肺癌患者における5-FU系抗腫瘍剤に対する感受性を予測する臨床的に有用な方法であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌患者における thymidylate synthase (TS) と dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の腫瘍内発現の意義を明らかにするために、これらの発現を免疫組織学的に評価し、臨床的検討を行った。外科的切除を行い5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌68例を対象とした。

TS陽性腫瘍は40例(58.8%)で、DPD陽性腫瘍は33例(48.5%)であった。予後との関連をみると、TS高発現群はTS低発現群より有意に予後が不良であった( $P=0.0267$ )。特に進行期肺癌においてTS高発現群はTS低発現群より有意に予後が不良であった( $P=0.0086$ )。一方、DPD高発現群はDPD低発現群より有意に予後が不良であった( $P=0.0268$ )。TSとDPDの発現には相関はみられなかった。多変量解析では、TSとDPDの発現状態は、5-FU系抗腫瘍剤を投与した非小細胞肺癌患者における有意な予後不良因子であった( $P=0.0043$ )。このように、TSとDPDの腫瘍内発現を評価することは、非小細胞肺癌患者における5-FU系抗腫瘍剤に対する感受性を予測する臨床的に有用な方法であると考えられた。

以上の研究は5-FU系抗腫瘍剤の感受性の解明に貢献し、非小細胞肺癌の治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年9月18日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。