

氏名	なか がわ たつ お 中 川 達 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2473 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Prognostic value of thymidylate synthase expression in patients with p-stage I adenocarcinoma of the lung (病理病期 I 期肺腺癌におけるチミジル酸合成酵素発現の予後因子としての意義)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 和 田 洋 巳

論 文 内 容 の 要 旨

研究背景：

肺癌の多くは非小細胞肺癌であり、中でも腺癌の比率は近年増加傾向にある。肺癌治療において、とりわけ早期非小細胞肺癌の治療においては手術が最も主要な根治療法と考えられているが、術後に再発、転移を来す症例が少なからず存在する。肺癌切除後の予後を予測することは、再発を早期に発見する上で重要であると同時に、術後療法の適応を決める上でも重要となる。チミジル酸合成酵素 (TS) は、細胞内で DNA 合成に必要なチミジル酸を合成する重要な蛋白である。近年、TS は様々な腫瘍の薬剤耐性に関与するばかりでなく、予後にも影響を及ぼすことが報告されてきている。腫瘍組織内の TS 発現が高いものは、発現が低いものに比べて有意に予後が不良とされる報告が、特に消化器癌を中心に多くみられる。これまでの研究で肺癌組織を用いて TS 蛋白発現と酵素活性の相関が報告されており、今回の研究で早期肺腺癌患者の切除組織における TS 発現を免疫組織化学的に評価することで、TS 発現が肺癌の予後因子となり得るかどうかを retrospective に検討を行った。

対象・方法：

1986年から1994年までに京大病院で完全切除を行った術後病期 I 期の肺腺癌症例104症例を対象に、パラフィン包埋された腫瘍組織を用いて、ABC法により腫瘍内の TS 発現を免疫組織学的に検討した。TS 発現は染色強度により Grade 0-3 の 4 段階に分類し、予後との関係を統計的に解析した。

結果：

TS 発現は Grae 0-3 でそれぞれ 9.6%, 18.3%, 36.69%, 36.5% であり、染色強度と臨床因子との間には相関は認めなかった。5年生存率は Grade 0-3 でそれぞれ、90.0%, 83.9%, 70.3%, 73.7% で、染色強度が強いと予後は不良である傾向がみられた。染色強度により TS 低発現群 (Grade 0+1), TS 高発現群 (Grade 2+3) に分け予後を比較すると、それぞれの 5年生存率は 86.1% と 72.0% で統計学的有意差を認めた ($p=0.048$)。多変量解析においても TS 発現が独立した予後因子であることが示された。

結論：

肺腺癌の腫瘍内における TS 発現が強いと、術後の予後が不良である。免疫組織学的に TS 発現を検討することは術後予後を予測する上で有用であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

チミジル酸合成酵素 (TS) は、近年、種々の癌において 5-FU 抵抗性および予後に影響を及ぼすことが報告されてきている。本論文において、早期肺癌患者の切除組織を用い TS 発現を免疫組織学的に評価し、予後因子としての意義について検討を行った。また、経口 5-FU 系薬剤の UFT に関して、TS 発現が術後補助療法の有効性を予測するマーカーとなり得

るかについて更に追加検討を行った。

対象患者は1986年から1994年までに切除を行ったI期非小細胞肺癌172症例である。染色強度により低発現群、高発現群に分け予後を比較すると、全症例では予後に統計学的有意差を認めなかった ($p=0.103$)。組織型別で見ると腺癌104症例において低発現群、高発現群の5年生存率はそれぞれ86.1%, 72.0%であり統計学的有意差を認めた ($p=0.048$)。一方、その他の組織型ではTS発現別で予後に有意差を認めなかった。更に、多変量解析により腺癌症例ではTS発現が独立した予後因子であることが示された。また、腺癌104症例において、TS低発現群では術後UFT補助療法群と手術単独治療群では予後に有意差を認めなかったが、TS高発現群では術後UFT補助療法群は手術単独治療群に比べ有意に予後が良好であった。以上よりI期肺腺癌ではTS発現が強いと、術後の予後が不良であるが、術後UFT補助療法により予後が改善される可能性が考えられた。

以上の研究は肺癌の生物学的特性の解明に貢献し、肺癌治療に寄与するところが多い。従って、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14年2月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。