

学位授与番号	甲第 1729 号		
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 31 日		
氏 名	竹原 朗		
学位論文題目	Prognostic Significance of the Polymorphisms in Thymidylate Synthase and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Lung Cancer (原発性肺癌における TS 遺伝子多型と MTHFR 遺伝子多型の予後的意義)		
論文審査委員	主 査	教 授	中尾 眞二
	副 査	教 授	金子 周一
			源 利成

内容の要旨及び審査の結果の要旨

TS (thymidylate synthase) と MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) は増殖の盛んな細胞の葉酸代謝において重要な役割を果たしている。TS 遺伝子には、5'側非翻訳領域に 28bp 配列の繰り返し数による遺伝的多型性 (variable number of tandem repeat: VNTR) があり、これらは主に 2 回・3 回繰り返し (2R、3R) である。また 3R アレル内に G→C の SNP があり、TS VNTR と SNP の遺伝的多型性は TS の発現に関与する。一方、MTHFR 遺伝子には C677T の SNP があり、この SNP の存在が酵素活性に関与することが分かっている。非小細胞肺癌細胞内では TS と MTHFR が葉酸代謝において相互に関係しながら細胞増殖や薬剤感受性に関与している可能性がある。そこで本研究ではこれらの遺伝的多型アレルを同定し、各アレルと臨床病理学的因子との関係を検討した。

外科的に切除された 294 名の非小細胞肺癌患者の腫瘍組織より DNA を抽出し PCR 法と PCR-RFLP 法を用いて各遺伝子のアレルを判定した。その結果、TS VNTR アレルの組み合わせは 2R/2R、2R/3R、3R/3R で各々 7%、25%、68%、TS SNP アレルの組み合わせは 2R/2R、2R/3G、2R/3C、3G/3G、3G/3C、3C/3C で各々 7%、14%、12%、17%、30%、20%、MTHFR アレルの組み合わせは C/C、C/T、T/T で各々 52%、39%、9%であった。TS VNTR、TS SNP、MTHFR の各アレルと年齢、性別、組織型や病理病期などの臨床病理学的因子との間には有意な関連はなかった。次に TS VNTR と SNP のアレルを機能的観点から高発現型の 3G アレルを H、それ以外を L とし、全体を H/H (3G/3G)、H/L (2R/3G、3G/3C)、L/L (2R/2R、2R/3C、3C/3C) に分類したのち、H/H、H/L を H 群、L/L を L 群と定義した。さらに MTHFR を C 群 (C/C) と T 群 (C/T、T/T) の 2 群に分けて予後を比較したところ、TS や MTHFR 単独では予後との間に有意な相関は見られなかった。しかし、病理病期 I 期患者を対象として TS と MTHFR を同時に検討したところ、MTHFR-C 群において TS の L 群は H 群に比べて予後良好の傾向があり ($p=0.08$)、IB 期の患者では両者間に有意差を認めた ($p=0.03$)。一方、MTHFR-T 群においては TS の H 群が L 群に比べて予後良好であった ($p=0.05$)。

以上の結果から、TS と MTHFR の遺伝子型は非小細胞肺癌の予後因子となりうることが示唆された。非小細胞肺癌では MTHFR と TS 遺伝子との間に相互関係があることから、予後との関連を調べる際には今後この両者を合わせた臨床研究が必要と考えられた。

本研究は、葉酸代謝関連酵素の TS と MTHFR の遺伝子型が非小細胞肺癌の予後因子となりうることを初めて示したものであり、学位に値すると判断された。