

学位授与番号	医博甲第1063号
学位授与年月日	平成4年12月31日
氏名	川上和之
学位論文題目	ヒト大腸癌組織内チミジル酸合成酵素活性および葉酸プールの測定とユーエフティ投与によるその変動
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

内容の要旨および審査の結果の要旨

5-FUをはじめとしたフッ化ピリミジン系抗癌剤は、消化器癌を中心に広く臨床に使用されている。本抗癌剤のより有効な臨床投与法の確立を目的として、ヒト大腸癌組織中の抗癌剤標的酵素であるチミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase, TS) 活性を測定し、ユーエフティ (UFT) 投与時の活性変化のメカニズムを遺伝子の各レベルで検討した。また、酵素活性阻害時の補因子となる葉酸量も同時に測定し、葉酸補給による制癌効果増強の可能性を検討した。

手術により切除されたヒト大腸癌組織50例、50検体を対象とした。50例中14例を術前UFT投与群とし、36例をUFT非投与群とした。UFT非投与群のTS活性は $1.83 \pm 1.46 \text{ pmol/g}$ (mean \pm SD)であり、その変動係数 (CV) は79.9%であった。一方、UFT投与群のTS活性は総TS活性 (総TS) が $6.30 \pm 5.39 \text{ pmol/g}$ 、遊離TS活性 (遊離TS) が $2.58 \pm 2.09 \text{ pmol/g}$ であり、総TSはUFT投与群で有意に高値を示し ($p < 0.0001$)、UFT投与によるTS誘導が認められた。この変化を遺伝子レベルで検討すると、DNAレベルではUFT投与群と非投与群間にTS遺伝子量の差は認められなかった。TS mRNA転写量に関してもUFT投与群と非投与群で有意な差は認められず、TS誘導はmRNAから蛋白への翻訳段階で起こっていると考えられた。

一方組織内葉酸量に関する検討では、UFT投与群において、大腸癌組織内の葉酸量が高値をとるほどTS阻害率は高くなる関係が認められた。さらに、UFT非投与群での内因性葉酸量を測定した結果、十分なTS阻害率を得るためには大腸癌の組織内葉酸量はきわめて不足していることが判明した。

以上の結果からヒト大腸癌組織ではTS活性の多様性が認められ、フッ化ピリミジン系抗癌剤に対する感受性指標としてのTS活性測定の意義が確認された。また、翻訳段階でのTS誘導が抗癌剤耐性に関わることが示唆され、今後はTS誘導を抑制する効果修飾剤の開発が必要であると考えられた。さらに、組織内の葉酸量はTS阻害率と正の相関関係にあること、および、大腸癌において葉酸量は絶対的に不足していることから、フッ化ピリミジン系抗癌剤投与時には葉酸補給が不可欠であると考えられた。

以上、本研究は大腸癌に対する併用化学療法より有効な投与法を基礎的実験によって確立したものであり消化器癌治療に寄与する労作と評価された。