慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | Thymidylate Synthetase(TS) Genotype and TS/dihydropyrimidine Dehydrogenase mRNA Level as an Indicator in Determining Chemosensitivity to 5-Fluorouracil in Advanced Gastric Carcinoma |
| Sub Title | 進行胃癌における5-フルオロウラシル感受性決定因子としてのチミジル酸合成酵素(TS)遺伝子多型とTS/ジヒドロピリミジン・ デヒドロゲナーゼメッセージRNAレベル |
| Author | 鳥海, 史樹 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2006 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.29- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0029 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Thymidylate Synthetase（TS）Genotype and TS/dihydropyrimidine Dehydrogenase mRNA Level as an Indicator in Determining Chemosensitivity to 5-Fluorouracil in Advanced Gastric Carcinoma

## －（進行胃癌における5-フルオロウラシル感受性決定因子としてのチミジル酸合成酵素（TS）遺伝子多型とTS／ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼメッセージRNAレベル）－

鳥　海　　史　樹

### 内容の要旨

5-fluorouracil（5-FU）の代謝・分解関連酵素およびその遺伝子多型が、5-FU感受性を分子生物学的に予測する可能性について検討した。Thymidylate synthetase（TS）は5-FUの標的酵素の一つであり、dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）は分解律速酵素として5-FUの耐性に関与することが知られている。TS遺伝子のpromoter領域には28塩基対を基本構造とする繰り返し配列（tandem repeat）が２個または３個存在し、TS genotypeとしては、2R（double repeat）と3R（triple repeat）の組み合わせにより、3R/3R, 2R/3R, 2R/2Rの３種類が知られている。これまで3R/3RがTS mRNAおよびTS酵素活性の発現量が高く、5-FU感受性が低いことが報告されてきた。進行胃癌を対象とし、tandem repeatの多型性と、腫瘍内TS/DPD mRNA発現レベルと5-FU感受性との相関性を解析した。2001年９月より、当院外科において切除術が施行された進行胃癌症例22例を対象とした。遺伝子解析については当学倫理委員会承認（12-33）による文書による同意を得て行った。末梢血から単核球を分画しDNAを抽出し、PCRによって得られた増幅産物を用いてTS遺伝子プロモーター領域の繰り返し配列のgenotypingを行った。また癌部と非癌部のTS/DPD mRNA発現量をreal time PCR法により測定し、TS genotypeとTS mRNAの関連を検討した。さらに腫瘍検体の一部を使用して抗癌剤感受性試験（MTT assay）を行い、癌部mRNAと5-FU感受性の相関性を検討した。TS-1による補助化学療法を受けた症例の無再発生存期間を観察し、各種遺伝子パラメーターと生存転帰の関連を検討した。TS genotypeは3R/3Rが19例、2R/3Rが３例であり、3R/3R症例の癌部・非癌部におけるTS mRNA発現は、2R/3R症例に比して推計学的に有意に高値であった。5-FU感受性との相関では、TS mRNAは推計学的に有意な相関を示さなかったが、DPD mRNA高値群には5-FU感受性症例は認められなかった。癌部と非癌部のTS mRNAは推計学的に有意に相関したが、DPD mRNAは相関しなかった。またTS mRNAとDPD mRNAの間には相関関係は認められなかった。無再発生存期間に影響を及ぼしたのはDPD mRNAであり、高DPD mRNA症例は短期に再発する傾向が認められた。胃癌および非癌部のTS mRNAはTS tandem repeatの多型性に制御されていたが、5-FUの感受性には相関しなかった。DPD mRNA高値は5-FU低感受性に帰結し、高再発危険群と考えられた。

### 論文審査の要旨

著者らは5-fluorouracil（5-FU）の標的酵素thymidylate synthetase（TS）の遺伝子多型および分解律速酵素dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）の遺伝子解析により、5-FU感受性を予測する可能性について検討した。5-FU標的酵素であるTS genotypeには3R/3R, 2R/3R, 2R/2Rの３種類のtandem repeat多型性が知られている。進行胃癌症例を対象とし、末梢血TS genotype、腫瘍内TS/DPD mRNA発現レベルと5-FU感受性、術後無再発生存期間との関連を検討した。TS genotypeは3R/3Rが19例、2R/3Rが３例であり、3R/3R症例の癌部・非癌部におけるTS mRNA（TR）発現は2R/3R症例に比して有意に高値であった。DPD mRNA（DR）高値群には5-FU感受性症例は認められなかった。癌部と非癌部のTRは推計学的に有意に相関したが、DRは相関しなかった。胃癌および非癌部のTRはTS tandem repeatの多型性に制御されていたが、5-FUの感受性には相関しなかった。DR高値は5-FU低感受性に帰結し、早期に再発する傾向が認められた。

審査においては無再発生存期間とDNA合成酵素遺伝子であるTR発現は相関しないのかという質問に対し、TRと予後に関しては統一した見解はなく症例数が少ないということからも有意な相関は認められなかったと回答された。DRが低いにもかかわらず低感受性である症例の機序に関し、5-FU耐性についてはDPDのみならずTSの発現量や他の代謝酵素の発現量も関与している可能性が示された。2Rと3Rの機能的相違については、3Rは2Rに比べTS遺伝子の翻訳効率が２～３倍高いことが提示された。組織採取は全層で行っているが各層別検討の必要性が指摘され、粘膜・粘膜下層・筋層・漿膜など各層における酵素・遺伝子発現の検討が今後の課題として示唆された。DRの発現量は癌部、非癌部ではどちらが高いのかという質問があり、当研究室での以前のデータではDRは非癌部で高いという結果であったと回答された。Tandem repeatには人種間格差があり3R/3Rの多い日本人には5－FUが効きにくいのか、また副作用の発現に差はあるのかのという質問に対し、5-FUの抗腫瘍性・副作用における人種差は明確ではなく、これについてもTSのみでは説明できない因子があることが回答された。

以上のように本研究は症例数が少なく2R群が少ないために有意差が出にくいという問題点は残しつつも、汎用される抗癌剤である5-FUを用いて遺伝子多型や遺伝子発現から癌治療をオーダーメイド化する基礎的研究として、今後臨床腫瘍学の発展に寄与する有用な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
　　産婦人科学　青木　大輔　　病理学　坂元　亨宇
　　内科学　日比　紀文
学力確認担当者：池田　康夫、青木　大輔
　　審査委員長：青木　大輔

試問日：平成18年2月13日