

## 論文の内容の要旨

氏名：中 川 喜 子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：肺癌治療における癌組織内チミジル酸合成酵素発現の意義

背景・目的：肺癌は発見時には進行期であることが多く、治療は化学療法が主体となるが、5年生存率は未だに13%程度と予後不良な癌腫の一つである。しかし、近年においては分子標的薬の開発により、ある特定の肺癌のグループにおいては予後の改善がみられてきている。また、新規殺細胞性抗悪性腫瘍薬の開発により高い治療効果が報告されるようになってきているが、それらのバイオマーカーは今のところ明確ではない。

新規殺細胞性抗悪性腫瘍薬のペメトレキセド(Pemetrexed: Pem)はパクリタキセル(Paclitaxel: Pac)と並び、進行肺癌治療において重要な key drug として汎用されている。Pem は葉酸代謝拮抗薬であり、同じ葉酸代謝拮抗薬には以前から 5-fluorouracil(5-FU)や S-1 といった抗癌剤があるが、特に消化器系癌においてはチミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase: TS)と治療効果、予後との関連の報告が多い。また、TS は細胞増殖に必要な酵素であり、癌の悪性度との関連も示唆されているが、進行肺癌については TS 発現と抗癌剤の効果について不明なことが多い。そのため、今回私は進行肺癌治療において癌組織内 TS 発現が抗癌剤の薬剤選択のバイオマーカーになり得るかどうか、臨床検体を用いて検討を行った。

方法：まず、進行肺癌患者の癌組織検体を用いて、癌組織内 TS messenger ribonucleic acid (mRNA) と蛋白発現を測定し、Pem の治療効果との関係を検討した。TS mRNA 発現は、レーザーマイクロディセクションを用いて肺癌細胞のみを分離し、Real-time RT-PCR 法を用いて行った。次に TS 蛋白発現とカルボプラチン(Carboplatin: Cb)+Pac 併用化学療法(CbPac 療法)、Cb+Pem 併用化学療法(CbPem 療法)の治療効果との関係を検討した。TS 蛋白発現は免疫組織化学(immunohistochemistry: IHC)法を用いることにより測定した。治療効果は、奏効率(response rate: RR)、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、全生存期間(overall survival: OS)で評価した。

結果：TS mRNA 発現は有意に Pem 治療による奏効度と相関していた。PFS は TS mRNA 低発現群が高発現群に比べ延長し、肺癌組織内 TS mRNA 発現は Pem の効果予測因子になる可能性があると思われた。

カルボプラチン(Carboplatin: Cb)+Pac 併用化学療法(CbPac 療法)の治療効果と TS 蛋白発現の関係は、奏効群の TS 蛋白発現が非奏効群よりも高い傾向にあり、TS 蛋白発現は CbPac 療法の効果に影響していると思われた。

TS 高発現の場合、Pac は Pem に比べて治療効果が有効である傾向があり、TS 高発現における CbPac 療法の有効性が示唆された。

TS 低発現の場合、Pem が Pac より治療効果が有効である傾向あり、TS 低発現における Cb+Pem 併用化学療法(CbPem 療法)療法の有効性が示唆された。

結語：癌組織内 TS 発現は、進行肺癌で使用される代表的な抗癌剤である Pem と Pac の治療効果に影響し、抗癌剤の薬剤選択において有用である可能性が示唆された。