

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 増 田 し の ぶ 教授 根 本 則 道

教授 高 山 忠 利

中川喜子氏は、DNA 合成の基質であるチミンヌクレオチドを生成する過程で必須な分子であるチミジル酸合成酵素 (thymidylate synthase: TS) の発現を肺癌組織において検討し、化学療法に対する反応性や患者の生命予後との関連を解析した。

肺癌は、発見時には進行期であることが多く予後不良で、5 年生存率は約 15%以下と低い。進行期症例に対する治療の主体は化学療法となるが、近年においては、従来のシスプラチンを代表とするプラチナ製剤に加え、新規殺細胞性抗悪性腫瘍薬や分子標的薬が開発され、治療の選択肢が広がっている。新規殺細胞性抗悪性腫瘍薬は、さまざまな細胞毒性のメカニズムを介して腫瘍細胞の死滅を狙うもので、細胞分裂に重要な微小管の重合や脱重合を阻害する微小管阻害薬や葉酸代謝拮抗薬等が含まれる。前者に属する新規薬剤としてパクリタキセル (Pac) があり、後者を代表する新世代の薬剤としてペメトレキセド (Pem) がある。また、特定の遺伝子変異や融合遺伝子形成の有無の情報を基に、分子標的薬を治療薬として選択することが可能となり、この分野での個別化医療が進展しつつある。

中川氏は、まず TS mRNA の発現量を肺癌組織標本よりレーザーマイクロディセクションによって分離した肺癌組織を用いて、real-time RT-PCR 法により検討し、Pem の治療効果との関係を解析した。その結果、TS mRNA 発現量は Pem 治療による奏効度と相関し、無増悪生存率 (progression free survival) は、TS mRNA 低発現群で高発現群にくらべて高かった。次に、プラチナ製剤であるカルボプラチンと Pac の併用療法とカルボプラチンと Pem の併用量法の効果を、肺癌組織を免疫組織化学法を用いて検討した TS タンパク発現量から解析した。免疫組織化学法を用いた TS タンパク発現は、mRNA 量の検討より簡便で、実臨床での応用としてはより適していると考えられた。そして、カルボプラチン+Pac 療法は、TS タンパクが高いほど奏効率が高い傾向が認められた。これらの結果より、TS 高発現群では、カルボプラチンと Pac の併用療法が、また TS 低発現群では、カルボプラチンと Pem 併用療法が、より有効である可能性が示唆された。

これらの研究成果は、肺癌の化学療法における新たな知見であり、TS 発現を検討することが治療薬剤の選択において重要であることを示唆するものである。さらに、将来の個別化治療の実現のための重要な情報を提供するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 26 年 2 月 19 日