

学位授与番号：乙 3 1 4 5 号

氏 名：牛込 琢郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 5 月 25 日

学位論文名：

Where Should the Specimen be Excised for the Chemosensitivity of Colorectal Cancer to 5-Fluorouracil?

学位論文名（翻訳）：

（大腸癌の 5-Fluorouracil に対する感受性を評価するには標本をどこから採取すべきか？）

学位審査委員長：教授 池上雅博教授

学位審査委員：教授 本間定教授 教授 岡本愛光教授

論 文 要 旨

論文提出者名	牛込 琢郎	指導教授名	矢永 勝彦
--------	-------	-------	-------

主 論 文

Where should the specimen be excised for the chemosensitivity of colorectal cancer to 5-Fluorouracil?

(大腸癌の 5-Fluorouracil に対する感受性を評価するには標本をどこから採取すべきか?)

Ushigome T, Kawahara H, Kobayashi T, Kobayashi S, Kashiwagi H, Yanaga K. Hepato-Gastroenterology 2010;57:1090-1094 .

[目的]大腸癌の 5-Fluorouracil (5-FU) に対する感受性を評価するためにどの部位から標本を採取し、何を評価すべきかを明らかにする。

[対象方法]2000～2002 年の 3 年間に当科で治癒切除術が施行された T3 直腸癌 20 例を対象に前向きに研究を行った。腫瘍から 10cm 以上離れた正常組織、直腸周囲脂肪織内のリンパ節と腫瘍組織から標本を採取した。とくに腫瘍組織は、腫瘍の辺縁部と先進部の 2 カ所から採取した。標本は採取後すぐに -80°C で凍結保存し、Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)、Thymidylate synthase (TS) を測定した。手術法は total mesorectal excision (TME) で、上方郭清は D3 郭清を施行し側方リンパ節郭清は行っていない。またすべての患者は、術後補助化学療法として経口抗癌剤 UFT (tegafur と uracil の合剤) 1 日 $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 年以上投与した。

[結果] 2010 年までに 4 例 (20%) の患者に遠隔転移再発 (肺転移 1 例、肝転移 3 例) がみられたが、局所再発はみられなかった。腫瘍組織の DPD 発現は、術後再発と関連性はみられなかったが、TS 発現と術後再発に強い関連性がみられた。腫瘍組織内で検討すると、腫瘍浸潤先進部の TS 発現が術後再発と最も強い関連性がみられた ($P=0.002$)。

[結語]大腸癌の 5-FU に対する感受性を評価するためには腫瘍浸潤先進部から標本を採取し TS 発現を検討することが術後再発を予測する上での重要と示唆された。

学位審査の結果の要旨

牛込 琢郎（うしごめ たくろう）氏の学位論文審査は、審査委員長 病理学講座 池上雅博、審査委員 DNA 医学研究所・悪性腫瘍治療研究部 本間定教授、産婦人科学講座 岡本 愛光 教授の担当のもと、平成 28 年 4 月 20 日に、公開口頭試問の形式で行われた。

牛込氏の博士論文は主論文 1 篇、副論文 2 篇からなり、主論文は、2010 年に、Hepato-Gastroenterology 誌に掲載され、テーマは、Where Should the Specimen be Excised for the Chemosensitivity of Colorectal Cancer to 5-Fluorouracil?（和文表題：大腸癌の 5-Fluorouracil に対する感受性を評価するには標本をどこから採取すべきか?）であり、指導教授は、矢永 勝彦教授である。

牛込氏の履歴、詳細な論文内容については、別紙資料の如くである。

試問では、牛込氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われた。試問の内容は以下に示す 16 項目で行われた。

（本間）

- TS の測定法について。表 2 に記載されている値は、TS 総量の値か、TS free の値か。
- TS free の測定結果はないのか。
- 浸潤先進部で TS の感受性に違いが出ているが、リンパ節で違いが出なかったのはどうしてか。
- TS が発現している部位は、増殖活性が高いところではないかと思われる。5FU の感度のみでなく、増殖細胞との関係などについても検索してみたか。
- DPD 活性を、薄層クロマトグラフィー・プレートを用いて検索しているが、免疫染色でもその存在を確認できなかったのか。

（岡本）

- 術後化学療法として、1 年間以上経口抗癌剤 UFT(tagafur と uracil の合剤) を投与しているが、症例によって投与期間が異なることはなかったのか。
- 再発がなかった患者にも、1 年間投与したのか。
- DPD 活性、TS 活性の測定は、自ら行ったのか。
- TS の活性は、癌の組織型で変わることはないのか。辺縁部と先進部で組織学的違いはないのか。
- TS の活性に関して、正常部よりリンパ節で高いが、その理由は何か。

(池上)

- ・測定位置を、正常部、辺縁部、深部、リンパ節の4つを選んだ理由。
この採取部位は、このような検索では定型的な採取部位か。
- ・リンパ節とは、リンパ節転移巣のことか。正常のリンパ節か。リンパ節転移のない症例が5/20例ほどあるが、これは正常リンパ節を測定したのか。転移のあるリンパ節と転移のないリンパ節と区別なく測定していないか。
- ・DPDとTSを測定するのに、どの位の量の組織が必要か。特にTSではどうか。生検、針生検で採取できる量では、十分であるのか、足りないのか。
- ・例えば、正常組織とされている組織には、上皮、間質組織（線維芽細胞、平滑筋、内皮）、リンパ球、形質細胞などが含まれている。DPD, TSを測定する際にはこれらの細胞の混在として測定しているのではないか。DPD, TSがより多く含まれている組織は何か。癌浸潤先進部も癌と間質組織、炎症細胞が含まれており、症例によりその割合はばらばらと思われる。上皮に限って測定すべきではないか。
- ・DPDの発現で、同じ腫瘍組織内で、DPD発現量が異なる理由は。
- ・考察で次のように述べられている。「5-FUの感受性を評価するために腫瘍組織内のDPDとTSの濃度を測定することが有用であるとされてきた。それらの報告では、腫瘍辺縁部のみから標本を採取してDPDとTSの発現程度を評価し、DPDとTS発現が腫瘍組織と正常組織で同程度であったとしている。」。以上のことから、従来は正常組織のDPDとTSの発現程度を調べることで、5FUの感受性を評価できると考えていたのか。

これらの質問に対して、牛込氏は適切に解答した。

尚、テーシス中に数箇所訂正を要する部分があり、その訂正を5月7日に確認した。

本研究は、大腸癌における5FUの感受性について、その有効な検索法を明らかにした論文であり、今後の臨床応用が期待されるものである。本間、岡本両教授と慎重に討議致した結果、博士論文として価値あるものと判定した。