

[考察]

近年、自己免疫疾患において病態の発症機序として Th1/Th2 サイトカインバランスの異常が報告されている。Th1 サイトカインでは IFN- γ , IL-12 が SLE モデルマウスにて病態を悪化させることが報告されており、また、Th2 サイトカインでは IL-4 が自己抗体の過剰産生に関与することは広く知られている。今回の実験においてレチノイン酸が Th1・Th2 サイトカインが両方とも抑制したことにより、副腎皮質ステロイドを併用することで相乗効果を示し、腎炎の改善をもたらしたと考えられた。

[結論]

今回の実験により、レチノイン酸の広範な免疫調節機能が示され、自己免疫疾患の領域においても臨床応用の可能性が示唆された。

氏 名	しみず としお 雄
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 4 9 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Anti-Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) polyclonal 抗体を用いた Borrmann IV 型胃癌組織内 DPD 発現と DPD 阻害抗癌剤 S-1 の抗腫瘍効果の検討
論文審査委員 (主 査)	教授 福 岡 正 博
(副主査)	教授 塩 崎 均
(副主査)	教授 工 藤 正 俊

論文内容の要旨

【研究の目的】

ヒト腫瘍内 Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 発現を調べる手段として抗 recombinant human DPD polyclonal 抗体を用いた免疫組織化学染色法が近年発達し、DPD 発現と 5-FU 系抗腫瘍剤の抗腫瘍効果との相関などの検討に応用されてきている。新規経口抗腫瘍剤 S-1 はその配合成分の一つである CDHP (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine) が強力な DPD 阻害作用を有する DPD Inhibitory fluoropyrimidine (DIF) であり、化学療法抵抗性とされるスキルス胃癌に対する有効例も近年報告されている。DIF としての S-1 のスキルス胃癌に対しての抗腫瘍効果を検討するために腫瘍組織内 DPD 発現ならびに DIF である S-1、また対照群として non-DIF である 5-FU の抗腫瘍効果との相関を検討した。

【方法】

2001 年 2 月～2003 年 1 月までの間、国立がんセンター中央病院内科にて化学療法初回治療のスキルス胃癌症例 46 例が解析対象となった (S-1 治療群：31 例、5-FU 治療群：15 例)。全症例において化学療法施行前の胃内視鏡による生検もしくは外科手術にて得られた腫瘍組織に対して抗 recombinant human DPD polyclonal 抗体を用いた免疫組織化学染色法が施行され、腫瘍組織内 DPD 発現は発現レベルに応じてそれぞれ、1+、2+、3+ と 4 段階に grading された。DPD 発現レベルと抗腫瘍効果との相関を統計学的手法により解析された。

【結果】

両治療群で腫瘍組織内 DPD 発現レベルおよび生存期間、無増悪期間との有意な相関は認めなかったが、奏効率に関して S-1 治療群においては高 DPD 発現症例 (DPD：2+、3+) においても原発巣を含めて高い奏効率を示す結果となった ($p < 0.05$)。

【考察】

DPD はフッ化ピリミジン系抗腫瘍剤の効果及び感受性を予測する因子である可能性が示唆されてきており、発現レベルと生存期間、無増悪期間との有意な相関は認めなかったものの、一般的に 5-FU 系抗腫瘍剤に治療抵抗性を示すとされている腫瘍組織内高 DPD 発現レベルを有する症例に対して S-1 は優れた抗腫瘍効果を示した。S-1 の DPD 阻害という作用機序から 5-FU の有効血中濃度を長時間持続させることにより 5-FU 抵抗性といわれるスキルス胃癌症例においても原発巣を含めた抗腫瘍効果を認めたと考えられた。

【結論】

DIF である経口抗腫瘍剤 S-1 はその強力な DPD 阻害作用によりスキルス胃癌症例に対して、従来の 5-FU と比較して生存期間等に有意差を認めなかったが高 DPD 発現レベルの症例において優れた抗腫瘍効果を示し、原発巣に対する効果を含めた QOL の改善などの点からもスキルス胃癌に対する S-1 の有用性が示唆された。DPD 等の効果予測因子となりうる biological marker をターゲットとした抗腫瘍効果・感受性の更なる研究が今後求められる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 17 年 2 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 29 巻 第 3 号
	公 表 内 容	平成 17 年 2 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

目的 ヒト腫瘍内 Dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)発現を調べる手段として抗 recombinant human DPD polyclonal 抗体を用いた免疫組織化学染色法が近年発達し、DPD 発現と 5-FU 系抗癌剤の抗腫瘍効果との相関などの検討に応用されてきている。新規経口抗癌剤 S-1 はその配合成分の一つである CDHP(5-chloro-2,4-dihydroxypyridine)が強力な DPD 阻害作用を有する DPD Inhibitory fluoropyrimidine(DIF)であり、化学療法抵抗性とされるスキルス胃癌に対する有効例も近年報告されている。DIF としての S-1 のスキルス胃癌に対する抗腫瘍効果を検討するために腫瘍組織内 DPD 発現ならびに DIF である S-1、また対照群として non-DIF である 5-FU の抗腫瘍効果との相関を検討した。

方法 2001年2月～2003年1月までの間における化学療法初回治療(術前化学療法を含む)のスキルス胃癌症例 46 例が解析対象となった(S-1 治療群:31 例、5-FU 治療群:15 例)。全症例において化学療法施行前の胃内視鏡による生検もしくは外科手術にて得られた腫瘍組織に対して抗 recombinant human DPD polyclonal 抗体を用いた免疫組織化学染色法が施行され、腫瘍組織内 DPD 発現は発現レベルに応じてそれぞれ -,1+,2+,3+ と 4 段階に grading された。DPD 発現レベルと抗腫瘍効果との相関を統計学的手法により解析された。

結果 両治療群で腫瘍組織内 DPD 発現レベルおよび生存期間、無増悪期間との有意な相関は認めなかったが、奏効率に関して S-1 治療群においては化学療法抵抗性とされる高 DPD 発現症例(DPD:2+,3+)においても原発巣を含めて高い奏効率を示す結果となった($p < 0.05$)。

考察 今回免疫組織化学染色に使用した抗 DPD 抗体はヒト単核球より hDPDeDNA を調整しバキュロウイルス発現系にて高活性を有する rhDPD を更に NZW ラビットに免疫して抗 DPD 血清を得、IgG 分画を精製した抗リコンビナントヒト DPD ポリクローナル抗体(RDPDPA)であり本抗体はヒト DPD(116kDa)を認識し、

細胞内局在は細胞質とされる。具体的にはヒト癌細胞を培養し、細胞ホモジネート DPD 発現量を活性測定法と本抗体を用いた Western-blot 法とで測定し、腫瘍内 DPD 蛋白発現量と DPD 活性は非常に高い相関を示したという物であり、ゆえに本抗体を用いた DPD 発現の測定が可能であることが示唆されるため本研究において使用するに至った。DPD はフッ化ピリミジン系抗癌剤の効果及び感受性を予測する因子である可能性が示唆されてきており、本研究においては DPD 発現レベルと生存期間、無増悪期間との有意な相関は認めなかったものの、一般的に 5-FU 系抗癌剤に治療抵抗性を示すとされている腫瘍組織内高 DPD 発現レベルを有する症例に対して S-1 は優れた抗腫瘍効果を示した。S-1 の配合(組成)成分のひとつである CDHP による強力な DPD 阻害という作用機序から 5-FU の有効血中濃度を長時間持続させることにより 5-FU 抵抗性といわれるスキルス胃癌症例においても原発巣を含めた抗腫瘍効果を認めたと考えられた。

DIF である経口抗癌剤 S-1 はその強力な DPD 阻害作用によりスキルス胃癌症例に対して、従来の 5-FU と比較して生存期間等に有意差を認めなかったが高 DPD 発現レベルの症例において優れた抗腫瘍効果を示し、原発巣に対する効果を含めた QOL の改善などの点からもスキルス胃癌に対する S-1 の有用性が示唆された。DPD 等の効果予測因子となりうる biological marker をターゲットとした抗腫瘍効果・感受性の更なる研究が今後も求められる。

この研究は一般的に 5-FU 系抗癌剤に治療抵抗性を示すとされている腫瘍組織内高 DPD 発現レベルを有する症例に対しても S-1 は優れた抗腫瘍効果を示したことを報告した。

今回の研究では特異的な抗体を用いた免疫組織化学染色法により DPD 活性を測定したが、スキルス胃癌に関しては DPD 以外にも

様々な他の biological marker をも解析する必要性がありさらなる研究が必要である。本研究の内容は、S-1 療法が今後化学療法抵抗性とされるスキルス胃癌治療における治療の一つの選択肢となりうる可能性を示したものであり、学位論文として価値ある研究と判断した。

氏名	野上隆司 ^{の がみ たか し}
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第850号
学位授与の日付	平成17年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	虚血再灌流障害における poly (ADP-ribose) polymerase の活性化と多臓器障害発生のメカニズムの検討
論文審査委員 (主査)	教授 大柳 治 正
	(副主査) 教授 塩 崎 均
	(副主査) 教授 松 尾 理