

氏名	おおい けんたろう 大井健太郎
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第468号
学位授与年月日	平成16年 3月16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	Immunohistochemical Dihydropyrimidine Dehydrogenase Expression is a Good Prognostic Indicator for Patients with Dukes' C Colorectal Cancer (免疫組織化学的 DPD 発現は Dukes C 大腸癌患者の予 後の指標となる)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 村脇義和 貝原信明

## 学位論文の内容の要旨

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) は 5-FU の代謝酵素として重要な役割を果たしている。本研究では大腸癌組織中の DPD 定量を行うと共に、抗 DPD 抗体による免疫組織染色にてその発現を調べ、臨床病理学的諸因子と比較検討し、術後補助化学療法施行例における DPD 発現の予後因子としての意義を検討した。

### 対象と方法

対象は、平成5年1月から平成13年10月までの8年10か月間に鳥取大学第一外科において治癒切除が行われた Dukes C 大腸癌のうち、術後補助化学療法としてフッ化ピリミジン系経口抗癌剤が投与された 64 例で、DPD 蛋白量は新鮮凍結標本を用いて ELISA 法にて定量した。免疫組織染色は抗 DPD ポリクローナル抗体を用いて行い、腫瘍細胞の染色比率 10%以上を陽性、それ以下を陰性と判定した。

### 結果

DPD 蛋白量は癌部に比べて正常粘膜で有意に高値であった ( $p=0.0005$ )。癌部の DPD 蛋白量と臨床病理学的諸因子(性別、年齢、部位、組織型、深達度、リンパ節転移程度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、腫瘍径)の検討では、第1群リンパ節転移群に比べ、第2群以上のリンパ節転移群で DPD 蛋白量は有意に高かった ( $p=0.0100$ )。DPD 蛋白量を中央値にて高値群と低値群に分け、無再発生存期間について検討したが有意差を認めなかった。免疫染色と臨床病理学的諸因子の検討では、DPD 染色陽性の割合は第2群以上のリンパ節転移群が第1群リンパ節転移群に比べ有意に高かった (66.7% vs 36.7%、 $p=0.0409$ )。無再発生存率は DPD 陰性群で 72.2%、DPD 陽性群で 39.3%と陰性群で有意に高かった ( $p=0.0127$ )。DPD 蛋白量は染色陽性群で有意に高値であった ( $p=0.0121$ )。多変量解析を行ったところ、免疫染色による DPD 発現は独立した予後規定因子であることが示された。

## 考 察

本研究では、Dukes C に分類される大腸癌症例の正常大腸粘膜と癌部における DPD 蛋白量と免疫組織学的染色性について、臨床病理学的諸因子ならびに無再発生存期間との関連を検討した。その結果、DPD 蛋白量及び免疫染色ともに第 2 群以上のリンパ節転移陽性例での発現頻度が高いことから、腫瘍の進行に伴い DPD は高発現すると推察された。DPD 蛋白量高値群と低値群では無再発生存期間に有意差を認めなかったが、免疫組織学的検討においては、陽性群は陰性群に比べて無再発生存期間は有意に短かった。これは、蛋白量は末梢血単核球などの高 DPD 活性を有する細胞を含めて定量されるが、免疫染色では癌細胞のみを評価できる点において、より正確に DPD 発現を評価しうるためと考えられた。

## 結 論

大腸癌組織における DPD 発現を調べるにあたっては、正常細胞を含まない癌細胞のみを評価する免疫染色の方が ELISA 法による蛋白定量よりも有用であった。DPD 発現陰性例は陽性例に比べ有意に予後良好で、DPD 免疫染色による DPD 発現は、フッ化ピリミジン系抗癌剤による術後補助化学療法施行例において、予後因子としての意義を有するものと考えられた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、進行大腸癌における Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 発現を ELISA 法による蛋白定量と免疫組織化学的染色によって調べ、臨床病理学的諸因子及び無再発生存期間について検討したものである。癌部の DPD 発現は、蛋白量および免疫染色ともに第 2 群以上のリンパ節転移群で有意に高く、腫瘍の進行に伴い DPD は高発現すると推察された。DPD 蛋白量高値群と低値群の間には無再発生存率に有意差を認めなかったが、免疫染色においては、術後 5 年間の無再発生存率は DPD 陰性群で 72.2%と、陽性群の 39.3%に比べ有意に高かった。これらの結果は、フッ化ピリミジン系抗癌剤による大腸癌術後補助化学療法施行例における、DPD 発現の予後因子としての意義を明らかにしたものであり、あきらかに学術の水準を高めたものと認める。