原著

胃癌および大腸癌におけるthymidylate synthase量の 差違に関する検討

大阪市立大学大学院腫瘍外科

六 車 一 哉 仲 田 文 造 平 川 弘 聖

Differences in Thymidylate Synthase Amount between Gastric and Colorectal Cancer

Kazuya MUGURUMA, Bunzo NAKATA and Kosei HIRAKAWA

Department of Surgical Oncology, Osaka City University Graduate School of Medicine

胃癌, 大腸癌および各正常粘膜におけるthymidylate syntase (TS) 量について検討した。胃癌17例, 大腸癌16例の患者から手術により採取した腫瘍組織と正常粘膜組織を検体として用いた。胃癌組織中のTSレベルは, 大腸癌組織中よりも有意に低値であった ($P=0.043$)。しかし胃と大腸の正常粘膜組織中のTSレベルに有意差は認められなかった。大腸癌組織中のTSレベルは大腸正常粘膜組織中よりも有意に高かった ($P=0.016$) が, 一方, 胃癌組織中と胃正常粘膜組織中のTSレベルに有意差はみられなかった。大腸癌で胃癌に比べTS量が高いことは, 背景粘膜におけるTS量とは関連がないことが示唆され, 大腸癌の発生, 進展の過程でTS量が増加することが考えられた。

索引用語: thymidylate syntase, 胃癌 (gastric cancer), 大腸癌 (colorectal cancer)

はじめに

胃癌, 大腸癌に対する標準化学療法は5-FUを中心とした regimen がほとんどである¹⁾²⁾。Thymidylate syntase (TS) はDNA合成に対する前駆物質としてチミジル酸のピリミジン de novo 生合成における必須酵素である。腫瘍内でTSが過剰発現されると5-FU耐性となることが明らかとなっている^{3)~5)}。胃癌および大腸癌におけるTS発現についてのほとんどの研究において, 免疫組織化学的方法による蛋白発現またはRT-PCR法を用いたmRNAレベルを測定しており, TS蛋白自体の量を直接測定した報告は極めて少ない。さらに胃癌, 大腸癌におけるTSについてのこれまでの研究のほとんどが主に5-FUに対する感受性が予後因子としての有用性に注目しており⁶⁾, 両疾患のTS量を比較した研究はほとんどみられない。今

回, われわれは胃癌, 大腸癌およびそれぞれの正常粘膜におけるTS量について比較検討した。

対象および方法

高度進行胃癌17例, 大腸癌16例について検討した。胃癌は日本胃癌学会取扱い規約 (第13版) に従い stage I a-2 例, II-4 例, IIIa-4 例, IIIb-4 例, I vb-3 例と診断された。大腸癌はUICC-TNM分類⁷⁾の定義に従い, stage I-1 例, II-5 例, III-9 例, IV-1 例と診断された。大腸癌では肝転移または腹膜播種を呈した症例はなかった。検査した全例において, 腫瘍に対する化学療法または放射線療法による術前療法は施行していなかった。癌組織と対応する正常粘膜組織をそれぞれ採取しTSの測定に用いた。TS測定法はSpearsら⁸⁾により報告された方法を用いて行った。統計分析はStudent's t検定を群間のデータ比較に用い

Fig.1 The distribution of thymidylate synthase (TS) amount in the cancerous tissues of gastric and colorectal cancer. Bar, mean value. Break line, mean plus standard deviation value.

Fig.2 The comparison of tumor/normal mucosa TS ratio between the gastric and colorectal cancer.

た。生存データはKaplan-Meier法により推定し、log-rank検定により評価した。P値<0.05を統計的に有意差ありとした。

成 績

1. 胃癌および大腸癌組織中のTSレベル

腫瘍および正常粘膜組織中のTS分布をFig. 1に示した。胃癌と大腸癌組織中のTS量には有意差が認められた (mean±SD: 胃癌 5.2 ± 5.4 pmol/g tissue, 大腸癌 9.5 ± 6.3 pmol/tissue: $P=0.043$)。一方、胃正常粘膜組織中と大腸正常粘膜組織のTS量には有意差はなかった (胃正常粘膜組織 6.4 ± 3.1 pmol/g tissue, 大腸正常粘膜組織 4.0 ± 4.3 pmol/g tissue)。胃癌組織中のTS量は胃正常粘膜組織中と有意差はなかったが、大腸癌組織中のTS量は大腸正常粘膜組織中よりも有意に高かった ($P=0.016$)。

2. 腫瘍/正常粘膜TS比

個々の患者の腫瘍のTS量を正常粘膜のTS量で

除した、腫瘍/正常粘膜TSを検討した。腫瘍/正常粘膜TS比が1.0以上は正常粘膜よりも腫瘍でTS量が多いことを示す。大腸癌における腫瘍/正常粘膜TS比(2.92 ± 2.70)は胃癌におけるそれ(0.76 ± 0.48)よりも有意に高かった (Fig. 2)。

考 察

胃癌、大腸癌において組織中のTS量あるいはTS活性の測定を行った研究は少ないが、Ishikawaら⁹⁾は、胃癌におけるTS活性と種々の臨床病理学的因子との間に有意な相関性がないことを明らかにした。また彼らは胃癌では正常隣接粘膜組織よりも腫瘍組織においてTS活性が有意に高いことを報告した⁹⁾。Miyamotoら¹⁰⁾は、胃と大腸の両方において腫瘍組織中のTS活性は正常組織中よりも有意に高いことを明らかにした。Kralovanszkyら¹¹⁾は、TS活性が大腸癌組織中において正常組織中よりも有意に増加していることを示したが、TS活性と臨床病理学的特性との間の有意な関連性は明らかにできなかった。

われわれの結果では大腸癌におけるTSレベルが正常大腸粘膜よりも有意に高かったのは他の報告と一致する。しかし、胃癌と胃正常粘膜組織におけるTS活性に有意差を示すことは出来なかった。これは検体数が少ないことによる可能性がある。

ると思われた。

本研究においては、大腸癌患者のTS量は胃癌患者よりも有意に高かったことが注目された。また、同一患者での腫瘍中のTSと正常粘膜のTSの比を検討したところ、このTS比が大腸癌において胃癌より有意に高かった。以上の結果から考察すると、大腸癌で胃癌よりTS量が高いのは、それぞれの背景粘膜のTS量の差によるものではないことが示唆された。すなわち、大腸癌では胃癌に比べて、癌の発生、進展の過程でTS量がより多く増加する機序が考えられた。さらに考察すると、大腸癌のTS量が胃癌よりも高いことは、5-FU系抗癌剤の効果にも影響する可能性があると思われた。

おわりに

胃癌、大腸癌の癌組織と正常粘膜におけるTS量を測定し、両癌腫間に相違を認めたので、その理由を考察して報告した。本研究は両癌腫の標準的、あるいは推奨される治療薬である5-FUの感受性の差異にも関連すると考えられ、さらに検体数を増やし検討する価値があると思われた。

References

- 1) Nakajima T: Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Surg* 19: 570-574, 1995
- 2) Macdonald JS: Adjuvant therapy for colon cancer. *CA Cancer J Clin* 47: 243-256, 1997
- 3) Leichman CG, Lenz HJ, Leichman L, et al: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infusion fluorouracil and weekly leucovorin. *J Clin Oncol* 15: 3223-3229, 1997
- 4) Johnston PG, Mick R, Recant W, et al: Thymidylate synthase expression and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 19: 308-313, 1997
- 5) Lenz HJ, Leichman CG, Denenberg KD, et al: Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 14: 176-182, 1996
- 6) Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, et al: Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses. *J Clin Oncol* 20: 2832-2843, 2002
- 7) International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth edition, Sobin LH and Wittekind CH (eds.), Wiley-Liss, New York, 1997
- 8) Spears CP, Shahinian AH, Moran RG, et al: In vivo kinetics of thymidylate synthase inhibition in 5-fluorouracil-sensitive and -resistant murine colon adenocarcinomas. *Cancer Res* 42: 450-456, 1982
- 9) Ishikawa Y, Kubota T, Otani Y, et al: Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase levels in gastric cancer. *Anticancer Res* 19: 5635-5640, 1999
- 10) Miyamoto S, Ochiai A, Boku N, et al: Discrepancies between the gene expression, protein expression, and enzymatic activity of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in human gastrointestinal cancers and adjacent normal mucosa. *Int J Oncol* 18: 705-713, 2001
- 11) Kralovanszky J, Koves I, Orosz z, et al: Prognostic significance of the thymidate biosynthetic enzymes in human colorectal tumors. *Oncology* 62: 167-174, 2002