

題 名

Orotate phosphoribosyl transferase mRNA expression in oral squamous cell carcinoma and its relationship with the dihydropyrimidine dehydrogenase expression and the clinical effect of 5- fluorouracil

氏名 吉富 泉

緒言

われわれが日々経験している口腔癌、特に進行症例の治療においては、外科療法に加え、放射線療法および化学療法を組み合わせた三者併用療法を行っているが、その中で化学療法においては口腔癌における従来から行われているレジメや開発の進んだ新薬を使用したレジメで治療を行っても、各個体によって抗腫瘍効果には大きな差が見られ、外科療法の補助療法として納得のいかない結果になることがしばしばみられる。しかしながら、症例によっては、短期間の抗癌薬の使用で腫瘍が完全消失することも経験する。このことは、抗癌薬に対する各個体、各腫瘍の代謝酵素の発現の度合いによるものとされており、治療開始前にその代謝酵素の発現を把握しておくことは、治療効果の予測や癌化学療法の個別化を行うにあたり重要であるとされている。そこで、本論文においては口腔癌で多用されている抗癌薬 5-FU に着目し、その代謝酵素であるオロテートホスホリボジルトランスフェラーゼ、(以下 OPRT) および分解酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素、(以下 DPD) の発現を調べ、抗腫瘍効果について臨床・病理組織学的ならびに細胞生物学的検討を行った。

実験方法

I : 当科診療室で治療を行い病理組織学的に検討可能であった口腔扁平上皮癌一次症例 52 例であり、各々、生検材料のパラフィン包埋切片を用い OPRT については in situ hybridization 法にて mRNA の発現を確認し、DPD についてはポリクロナール抗体を用い Envision 法で免疫組織化学的染色を行った。また、上記のうち 20 例については腫瘍部組織検体を直ちに冷凍保存し、組織中の DPD 活性を radioassay 法にて測定した。
II : ヒト口腔扁平上皮癌細胞株である SAS, SCC25, HSC-3 および HSC-4 の計 4 株を用いた RT-PCR 法にて DPD と OPRT の mRNA の発現を確認した。また、5-FU 感受性については MTT assay にて成長阻害率を測定した。

結果

OPRT についての検討 :

OPRT の発現はすべての扁平上皮癌症例検体で確認され、正常粘膜での発現と比較し有意に高値を示した。臨床的因子との関係については、臨床病期分類と、OPRT の発現との間に相関関係はみられなかったが、病理組織学的分化度において、中等度および低分化型においてその発現は有

意に低値であった。

DPDについての検討：

臨床病期分類と、DPDの発現との間に相関関係はみられなかった。一方、DPDタンパク活性値と免疫組織化学におけるDPD陽性率には正の相関がみられた。

OPRT, DPDの発現と5-FU抗腫瘍効果についての検討：

臨床検体においてDPD発現が陰性でOPRT発現が陽性の症例に5-FUの治療効果がみられる傾向にあった。培養細胞では、DPD mRNA発現が低く、OPRT mRNA発現の高いSAS細胞が5-FUに最も反応し、その増殖が抑制されていた。

考察

これまでの研究において、口腔癌における5-FU抗腫瘍効果とそれにかかわる酵素であるTSとDPDの発現について検討を行い、DPD発現量が抗腫瘍効果に関与していることが明らかとなった。本研究ではさらに5-FUのリン酸化経路に関わるOPRTの発現について加えて検討を行った。口腔癌の生検材料におけるDPDとOPRTの発現と5-FU抗腫瘍効果との関係について、DPD低発現でOPRT高発現の症例において抗腫瘍効果が高いことが示された。さらに、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株においても臨床検体と同様の結果が得られた。よってこれら2つの酵素が5-FU抗腫瘍効果に関与していることが示唆され、口腔扁平上皮癌において5-FU系薬剤を用いた化学療法を行うにあたり、生検材料におけるDPDとOPRTの発現を調べることは、抗腫瘍効果の予測に有意義であると考えられた。