

# 長寄 寿矢 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Analysis of 5-Fluorouracil-Related Enzymes in Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma: Differences in Biological Properties Compared to Epithelial Carcinoma

肺神経内分泌癌における 5-FU 関連酵素の解析：上皮癌との比較検討

長寄 寿矢, 土谷 智史, 田川 努, 本田 純久, 山崎 直哉, 宮崎 拓郎,  
日高 重和, 林 徳真吉, 永安 武

Clinical Lung Cancer; Vol.11, No.6: 412-422: 2010

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：永安 武 教授)

## 緒 言

5-FU とその代謝産物は抗癌剤として広範に使用されている。5-FU の変換酵素であるオロト酸ホスホリボシル転移酵素(以下 OPRT), 5-FU の標的酵素であるチミジル酸合成酵素(以下 TS), そして 5-FU の異化酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素(以下 DPD)を含めて, いくつかの 5-FU 関連酵素が同定されている。OPRT は 5-FU を FUMP に変換し, さらに FUMP は FdUMP に変換される。FdUMP は TS と結合することで, DNA の合成阻害を引き起こし, これが 5-FU 系抗癌剤の主な抗腫瘍効果発現の作用機序である。一方で投与された 5-FU の約 80%が肝臓や細胞内の DPD によって異化されてしまうため, DPD 発現が低いほど 5-FU の抗腫瘍効果が期待できる。

肺癌の分野では, 主に腺癌(以下 ADC)と扁平上皮癌(以下 SCC)の上皮癌に対して 5-FU 系抗癌剤が使用されてきたこともあり, 5-FU 関連酵素に関してもこれらの上皮癌についてのみ検討されてきた。肺神経内分泌癌である大細胞神経内分泌癌(以下 LCNEC)と小細胞肺癌(以下 SCLC)に関しては, 5-FU 関連酵素について検討された報告は少ない。

## 対象と方法

対象は、1990年10月から2005年3月に長崎大学医学部附属病院で手術され、インフォームドコンセントの得られた93例(男性76例, 女性17例)を対象とした。LCNEC ; 31例, SCLC ; 15例に対して、これら5-FU関連酵素について検討し、ADC ; 34例, SCC ; 13例と比較検討した。

5-FU関連酵素の発現レベルは、レーザー・キャプチャ・マイクロダイセクションを用いてパラフィン包埋切片の腫瘍細胞のみから選択的にRNAを抽出し、Taqman-PCR法を用いてOPRT, TS, DPDのmRNA値をβアクチンとの内部比として測定した。また、免疫染色によってタンパク発現についても検討し、それぞれ臨床病理学的因子や予後との関連も検討した。

## 結 果

LCNECとSCLCはADCと比し、TSとOPRTのmRNA発現レベルが有意に高かった。SCLCはLCNECと比較しても著明にTSが高かった( $p = 0.002$ )。LCNECはADCと比し有意にDPDが低く( $p < 0.001$ )、これはSCLCでも同様の傾向を認めた。SCCは、ADCと比較して有意にDPDが低く( $p < 0.01$ )、OPRTは有意に高かった( $p < 0.001$ )。病理組織型をADCとSCCの上皮癌、LCNECとSCLCの神経内分泌癌に分けた場合、上皮癌では悪性度や予後と5-FU関連酵素のmRNA発現レベルとの間に関連が見られたが、神経内分泌癌では関連が見られなかった。免疫染色では、神経内分泌癌でDPDが陰性であった。mRNAと免疫染色によるタンパク発現の関連は、DPDで有意に関連を認め( $R = 0.500$ )、TSで弱い関連を認めた( $R = 0.294$ )。

## 考 察

今回の3種類の5-FU関連酵素の検討で、mRNAの発現はLCNECとSCLCで類似したパターンを示しており、病理組織学的な分類と一致していた。細胞の増殖能や悪性度と関連があるとされるTSの発現レベルは、上皮癌に比し神経内分泌癌で有意に上昇しており、これも臨床的に神経内分泌癌が予後不良な病型であることを裏付ける結果となった。また、このTSのmRNA発現レベルは、SCLCにおいてLCNECよりもさらに著明に高かった。神経内分泌癌は、ADCと比べてDPDのタンパクおよびmRNAの発現レベルが低く、OPRTのmRNAレベルが高いという特徴的なパターンを示した。この結果からは、神経内分泌癌に対して5-FU系抗癌剤が高い感受性を示す可能性を示唆している。しかし、臨床的にはSCLCに対して5-FU系抗癌剤を用いても十分な抗腫瘍効果を得られていない。これには、神経内分泌癌における高いTSの発現が影響しているのかもしれない。

臨床病理学的なデータや生命予後の検討から、上皮癌ではOPRTのmRNA発現と予後との間に有意な関連が見られたものの、神経内分泌癌ではいずれの5-FU関連酵素も予後との関連は見られなかった。

神経内分泌癌、とりわけLCNECに関して5-FU関連酵素について詳細に検討された報告はこれまでにない。このような病理組織型による5-FU関連酵素の発現の違いは、治療個別化に向けて有用なデータになると思われる。