



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1005 号
氏名	笠井 大嗣
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Thymidylate Synthase Gene Copy Number as a Predictive Marker for Response to Pemetrexed Treatment of Lung Adenocarcinoma (肺腺癌における Pemetrexed 感受性予測因子としての TS copy number) Anticancer Res 2013 May 33 (5) 1935-40
論文審査担当者	主査： 藤井義敬 副査： 高橋 智, 新実 彰男

論文内容の要旨

Thymidylate Synthase Gene Copy Number as a Predictive Marker for Response to Pemetrexed Treatment of Lung Adenocarcinoma

肺腺癌における、ペメトレキセド感受性予測因子としてのチミジレートシンターゼ(**TS**)コピーナンバーにつき、報告を行った。

今日、ペメトレキセドは非扁平上皮肺癌の化学療法において重要な位置を占める。その背景に、2008年に報告された第Ⅲ相臨床試験で、肺腺癌患者において、シスプラチン+ジェムザール投与群に比し、シスプラチン+ペメトレキセド投与群で有意に生存期間の延長が認められたことが挙げられる。ペメトレキセドの主たる抗腫瘍効果は、**TS**を阻害することにより発揮されるが、**TS**はピリミジン塩基の合成に関与しており、それが阻害された結果、**DNA**合成が妨げられることになる。非小細胞肺癌、乳癌、悪性胸膜中皮腫などでの臨床研究の結果、ペメトレキセドに対する感受性と**TS**発現の間に有意な相関があることが報告されている。以上より、**TS**発現はペメトレキセド感受性における重要な因子たり得ると考えられる。

TSの蛋白発現を規定する因子として、**SNP**や**VNTR**といった遺伝的多型、またコピーナンバーの関与などが報告されている。本研究は、そのうちのコピーナンバーに関する研究である。非小細胞肺癌細胞株および、ペメトレキセドを含めた化学療法が施行された非小細胞肺癌患者の、その診断の際に採取された臨床検体を用い、それぞれの**TS**コピーナンバーを測定、評価・解釈を行った。

まず細胞株における**TS**コピーナンバーを測定・比較したところ、腺癌細胞株のものは、扁平上皮癌細胞株のものより有意に低値を示した。また、同細胞株の**TS**コピーナンバーと、それぞれのペメトレキセド感受性との間には、有意な相関関係が認められた。ここで、臨床における実情に合わせ、腺癌細胞株のみに絞った場合にも、同様に有意な相関が示された。

次に14名の臨床検体につき、**TS**コピーナンバーの測定を行った。患者内訳は、男性10名+女性4名で、臨床病期は1例がⅢa期、他はⅣ期であった。全例でプラチナ製剤+ペメトレキセド併用による初回化学療法が施行され、**RESIST**の基準に基づき、治療効果判定を行った。その結果、治療感受性群の**TS**コピーナンバーは、治療抵抗群に比し有意に低値を示した。加えて、腫瘍縮小率と**TS**コピーナンバーの間にも有意な相関関係が認められた。

本研究は、臨床検体の**TS DNA**コピーナンバーと、ペメトレキセドに対する治療反応性との間における、有意な相関関係を示した報告である。この結果は、ペメトレキセドを含む肺腺癌化学療法において、**TS DNA**コピーナンバーが感受性予測因子となる可能性を示唆するものである。

Thymidylate Synthase Gene Copy Number as a Predictive Marker for Response to Pemetrexed Treatment of Lung Adenocarcinoma

本論文は肺腺癌における、ペメトレキセド感受性予測因子としてのチミジレートシンターゼ (TS) 遺伝子のコピーナンバーにつき検討したものである。

ペメトレキセドの主たる抗腫瘍効果は、TSを阻害することにより発揮されるが、TSはピリミジン塩基の合成に関与しており、それが阻害された結果、DNA合成が妨げられることになる。非小細胞肺癌、乳癌、悪性胸膜中皮腫などでの臨床研究の結果、ペメトレキセドに対する感受性とTS発現の間に有意な相関があることが報告されている。以上より、TSはペメトレキセド感受性における重要な因子と考えられる。

TSの蛋白発現を規定する因子として、SNPやVNTRといった遺伝的多型、またコピーナンバーの関与などが報告されている。本研究は、そのうちのコピーナンバーに関する研究である。非小細胞肺癌細胞株および、ペメトレキセドを含めた化学療法が施行された非小細胞肺癌患者の、その診断の際に採取された臨床検体を用い、それぞれのTSコピーナンバーを測定、評価・解釈を行った。

まず細胞株におけるTSコピーナンバーを測定・比較したところ、腺癌細胞株のものは、扁平上皮癌細胞株のものより有意に低値を示した。また、同細胞株のTSコピーナンバーと、それぞれのペメトレキセド感受性との間には、有意な相関関係が認められた。ここで、臨床における実情に合わせ、腺癌細胞株のみに絞った場合にも、同様に有意な相関が示された。

次に14名の臨床検体につき、TSコピーナンバーの測定を行った。患者内訳は、男性10名＋女性4名で、臨床病期は1例がⅢa期、他はⅣ期であった。全例でプラチナ製剤＋ペメトレキセド併用による初回化学療法が施行され、RESISTの基準に基づき、治療効果判定を行った。その結果、治療感受性群のTSコピーナンバーは、治療抵抗群に比し有意に低値を示した。加えて、腫瘍縮小率とTSコピーナンバーの間にも有意な相関関係が認められた。

主査および第一副査から、1. TSの蛋白発現について、免疫染色で確認しているか、2. TSの発現がひくくてもPemetrexedが奏功している例があるがどのように考えるか、3. TSコピー数増加のメカニズム、5. 肺腺癌の治療計画に本結果を応用できるか、などの質問があり、また第二副査からは専門科目として、1. 肺腫瘍の組織分類について解説せよ、2. 肺がんの病期分類と治療について述べよ、といった質問があった。これに対し申請者はほぼ満足のいく解答を行い、論文の主旨を充分理解し、また大学院修了者としての学力を備えていると考えられた。

本研究は、臨床検体のTS DNAコピーナンバーと、ペメトレキセドに対する治療反応性との間における、有意な相関関係を示し、ペメトレキセドを含む肺腺癌化学療法において、TS DNAコピーナンバーが感受性予測因子となる可能性を示した。これはより適切な化学療法の適応患者選択に道を拓くものである。よって本論文の著者は博士（医学）の学位を授与されるに相応しいと判定した。

論文審査担当者 主査 藤井義敬 副査 高橋智 新実彰男