

研究速報

大腸癌における組織内 5-fluorouracil 濃度および thymidylate synthetase 活性阻害に関する検討

固武健二郎 小山 靖夫

ヒト大腸癌に対するフッ化ピリミジンの抗腫瘍効果と thymidylate synthetase (TS) 阻害程度を知るための基礎的研究として、5-fluorouracil (5-FU) による術前化学療法を行い組織 5-FU 濃度と TS 活性を検討した。

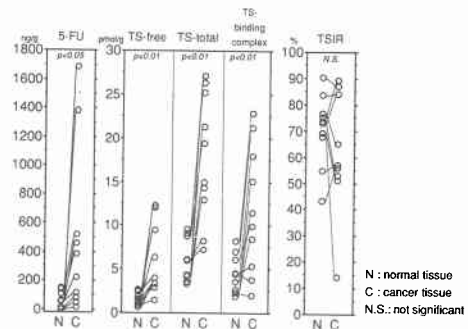
対象：当院にて手術を施行した大腸進行癌例のうち、治癒切除が可能で重篤な基礎疾患がなく、治療に関する同意が得られた10例（男6例，女4例）を対象とした。

方法：5-FU (500mg/body/day) を術前7日間持続静脈内注射で投与し、摘出標本から直ちに癌および正常大腸を採取して凍結保存した。5-FU 濃度は高速液体クロマトグラフィー法、TS 活性は Spear らの方法の変法を用いて測定し、測定は帝人バイオラボラトリーに依頼した。測定値は two group paired t test (two tail) にて検定した。

結果：正常組織の 5-FU 濃度は平均63.80±54.22 ng/g、総 TS は平均5.96±2.41pmol/g、遊離 TS は平均1.63±0.76pmol/g、癌組織では順に490.9±581.1 ng/g、17.69±7.27pmol/g、5.87±3.99pmol/g であり、それぞれに有意差が認められた (p<0.05, 0.01, 0.01)。総 TS と遊離 TS の差 (TS binding complex) も正常組織の平均4.33±2.02pmol/g に対し癌組織は平均11.82±7.27pmol/g で有意に高かった (p<0.01)。TS inhibition rate (TSIR (%)) = (1 - 遊離 TS / 総 TS) × 100 は正常組織の平均70.7±13.5%、癌組織の平均64.0±23.3% で差はなかった。癌組織における 5-FU 濃度と総 TS (r²=0.014)、遊離 TS (r²=0.188) および TSIR (r²=0.309) との相関は弱かった (Fig. 1)。

考察：実験腫瘍においてはフッ化ピリミジン系剤の抗腫瘍効果と TS 阻害率との間に相関性が示唆されているが<sup>2)</sup>、臨床的には 5-FU の抗腫瘍効果の指標として TS 阻害程度が有用であるかは不明である。今回の検

Fig. 1 Comparison of concentration of 5-FU, thymidylate synthetase activity and TSIR between normal tissue and cancer tissue of the large bowel treated with 5-FU.



討では、5-FU の癌組織内への移行は正常組織よりも有意に高く、TSIR では差がないものの、総 TS と遊離 TS の差からみた TS 阻害程度も正常組織に比べて有意に高いことが示された。一方、組織 5-FU 濃度と TS 阻害の相関は強くないこと、5-FU、TS、TSIR のいずれも個体差がきわめて大きいことが示され、こうした事象が大腸癌の 5-FU に対する感受性の差に関与している可能性が示唆された。今後、術前化学療法例における TS 阻害と抗腫瘍効果および遠隔成績を比較検討し、TS 活性が 5-FU の感受性を知るためのよい指標となるかをさらに検討することが課題であると思われる。

Key word: thymidylate synthetase

文献：1) Spear CP, Gustavsson BG, Mitchell MS et al: Thymidylate synthetase inhibition in malignant tumors and normal liver of patients given intravenous 5-fluorouracil. Cancer Res 44: 4144-4180, 1984 2) Kubota T, Fujita S, Kodaira S et al: Antitumor activity of fluoropyrimidines and thymidylate synthetase inhibition. Jpn J Cancer Res 82: 476-482, 1991

Concentrations of 5-Fluorouracil and Thymidylate Synthetase Inhibition in Tissue of Colorectal Cancer

Kenjiro Kotake and Yasuo Koyama

Department of Surgery, Tochigi Cancer Center

<1992年3月11日受理> 別刷請求先：固武健二郎 〒320 宇都宮市陽南4-9-13 栃木県立がんセンター