

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	田 渕 悟
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
	臨床薬剤学	谷川原 祐 介	先端医科学	佐 谷 秀 行
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	谷川原 祐介
			試問日	平成27年 3月12日

## (論文審査の要旨)

論文題名：Radiation-sensitizing effect of low-concentration docetaxel on human esophageal squamous cell carcinoma cell lines  
(ヒト食道扁平上皮癌細胞株に対する低濃度ドセタキセルによる放射線増感効果)

本論文では、食道扁平上皮癌細胞に対するdocetaxelの放射線増感効果を検討した。まず、殺細胞効果を示さないdocetaxelの濃度を調べ、その濃度のdocetaxelを用いて放射線照射と併用し細胞生存率の変化を検討した。その結果、docetaxel作用後に放射線を照射した場合に細胞増殖抑制効果が最も高いことが示された。その機序として、docetaxelの作用により放射線感受性の高いG2/M期の細胞割合が増加していることが示された。

審査では、まずcolony formation assayの具体的な手法について問われた。それに対して、docetaxelを血清無添加のD-MEM培地で溶解し保存液を作成した後、目的の濃度まで段階希釈してそれぞれ3時間作用させ、0.05%トリプシン処理により単離浮遊液を作成し、シャーレに細胞を播種させ静置培養を行った。7-20日間培養後、クリスタルバイオレット染色を行い、細胞数50個以上をコロニー形成として算定したと回答された。続いてin vivoの実験の必要性が問われ、マウス皮下腫瘍モデルでのdocetaxelの投与方法についての討論が行われたが、皮下や腹腔内投与での薬剤の移行性の問題、静脈内投与で行う必要性、殺細胞効果のないdocetaxel濃度決定の困難性が指摘され、今後の検討課題とされた。さらに、docetaxelの放射線増感効果のメカニズムについて問われたが、docetaxelは細胞の構成蛋白である $\beta$ -tubulinに作用しtubulinの重合を促進し、microtubule (微小管)の脱重合を阻害することにより異常微小管の束が構成され細胞分裂を阻害することや、これを細胞周期から考えると微小管量の多いM期で多くの細胞が分裂を停止することで、放射線感受性の高いM期の細胞が増加し放射線増感効果がみられると回答された。また、docetaxelの3時間の作用時間は短いのではないかと問われたが、つまり、細胞のdoubling timeや細胞周期速度から判断すると、作用時間の延長により、放射線増感効果が増加する可能性があるのではないかと問われたが、実際には多数のシャーレの取り扱いや放射線照射時間等による手技時間も長く、これらの時間も作用時間を含めるべきであったと回答された。そして、p53変異の有無による放射線感受性の変化や分裂期の細胞における活性酸素の存在による放射線感受性増加の可能性についても今後の検討課題として指摘された。最後に本研究から今後の臨床応用についての質問がなされ、食道癌に対する化学放射線療法において有害事象を考慮した最適なdocetaxelの投与量や投与方法、適切な放射線照射の時期を決定することが臨床研究をすすめる上での検討課題であると回答された。また、化学放射線療法における従来のcisplatin+5-FU併用療法とdocetaxel単剤の比較や、docetaxel+cisplatin+5-FUの3剤併用療法と放射線の併用で認められる重篤な有害事象を軽減しうるdocetaxelの投与量と投与方法の検討が、今後の臨床研究の展望として示唆された。

以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、今後、食道癌に対する有害事象軽減を考慮した低濃度docetaxelを用いた化学放射線療法への臨床展開が期待された点で、有意義な研究であると評価された。