

論文内容の要旨

Evaluation of the antitumor effects of alternate-day 5-FU administration model using
human gastric cancer cell lines

(ヒト胃癌細胞株を用いた 5-FU 隔日投与の抗腫瘍効果の評価)

(石田馨, 西塚哲, 大森幸美, 久米浩平, 佐藤慧, 岩谷岳, 肥田圭介, 森正樹, 若林剛)

(BMC Cancer (投稿審査中))

I. 研究目的

胃癌の化学療法として 5-FU をベースとしたレジメが確立されている。しかしながら、副作用のため標準的治療を完遂できない患者が相当数認められる。経口フルオロピリミジン剤である S-1 の抗腫瘍効果を損なわずに副作用の発症を下げる試みとして、副作用が少ないと考えられる隔日投与法が提唱されている。しかしながら、その抗腫瘍効果については一定の見解は得られていない。本研究では、隔日投与のモデルとして、ヒト胃癌細胞株に S-1 中の最終抗腫瘍活性物質である 5-FU の継続および間歇的投与を行い、その効果の検証を試みた。

II. 研究対象ならび方法

胃癌化学療法としての 5-FU 隔日投与による抗腫瘍効果を検証するために、連続投与法との比較を通して 9 種類の胃癌細胞株を用いた増殖抑制試験、コロニー形成試験、細胞周期測定を行った。12 時間から 24 時間ごとに薬剤を入れ換え、5-FU 単独、あるいは 5-FU とシスプラチンの併用について連続投与、間歇投与に分けて評価した。細胞周期はそれぞれの薬剤投与法ごとに評価した。

III. 研究結果

増殖抑制試験では、5-FU 単独投与を行った 9 種類の胃癌細胞株のうち 5 株 (56%) において連続投与と間歇投与の抗腫瘍効果は同等であった。シスプラチンを併用した場合には全ての細胞株で同等であった。コロニー形成試験では、5-FU 単独投与を行った 7 種類の胃癌細胞株のうち 5 株 (72%) において連続投与と間歇投与で抗腫瘍効果は同等であった。コロニー形成試験においてもシスプラチンを併用した場合には全ての細胞株で同等であった。細胞周期測定では、連続投与と間歇投与による 5-FU 投与後の細胞周期分布の相違は認めず、薬剤の組み合わせによる類似性が認められた。

IV. 結 語

大部分の細胞株で間歇投与と連続投与の抗腫瘍効果は同等であり, シスプラチンと 5-FU を併用した場合には 9 種類の細胞株全てでその効果の同等性が認められた. 以上のことから, 5-FU の隔日投与により抗腫瘍効果を損なわずに治療可能であることが示唆された.

V. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後, Journal of Iwate Medical Association 67 巻 3 号に 2015 年 8 月掲載予定.
- ※2 査読による内容の変更は不要であった.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 志賀 清人 (耳鼻咽喉科学講座)
副査 講師 肥田 圭介 (外科学講座)
副査 教授 佐藤 宏昭 (耳鼻咽喉科学講座)

胃癌の化学療法としてフッ化ピリミジン系化学療法剤である 5-FU を用いたレジメンが用いられている。しかし、副作用のため標準的治療を完遂できない患者が相当数認められ、最近用いられている S-1 では抗腫瘍効果を損なわずに副作用を減少させる試みとして隔日投与法が提唱されている。本研究は隔日投与のモデルとしてヒト胃癌細胞株に S-1 の最終抗腫瘍活性物質である 5-FU の継続、間歇投与を行ってその効果を検証した論文である。増殖抑制試験では 5-FU 単独投与を行った 9 種類の胃癌細胞株中 5 株 (56%) において連続投与と間歇投与の抗腫瘍効果は同等であった。シスプラチンを併用した場合はすべての細胞株で同等であった。コロニー形成試験では単独投与で 7 種類中 5 株 (72%) で、シスプラチン併用ではすべての細胞株で連続投与と間歇投与の抗腫瘍効果は同等であった。細胞周期測定では連続投与と間歇投与に分布の相違は認めなかった。

本論文は胃癌患者の治療として 5-FU の隔日投与が抗腫瘍効果を維持して可能であること示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

本論文の内容に関する質疑に対して、いずれも明確かつ適切な回答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

参考論文

1. 単孔式腹腔鏡下手術で胆嚢摘出術と鼠径ヘルニア手術を同時施行した 1 例 (石田 馨, 他 3 名と共著) 日本臨床外科学会雑誌 74 巻 4 号 (2013) : 1010-1014.
2. Contrasting expression patterns of histon mRNA and microRNA 760 in patients with gastric cancer (胃癌患者におけるヒストン mRNA とマイクロ RNA 760 の対照的発現) (岩谷 岳, 他 19 名と共著) Clinical Cancer Research 19 巻 23 号 (2013) : 6438-6449.
3. A complementary role of NF- κ B to p53 in response to 5-FU based chemotherapy for gastric cancer cell lines (胃癌細胞株の 5-FU 系化学療法反応性における p53 の NF- κ B に対する補填的役割) (遠藤史隆, 他 9 名と共著) PLOS ONE in press.