

氏 名	郭 翔志
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第409号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成26年 9月10日
学位論文題目	Timing of cisplatin administration for chemoradiotherapy in transgenic mice bearing lens tumors (遺伝子改変マウスを用いた、化学放射線療法におけるシスプラチン投与時期の検討)
審査委員	主査 教授 寺田 智祐 副査 教授 村田 喜代史 副査 教授 辻川 知之

論文内容要旨

*整理番号	413	(ふりがな) 氏名	かくしょうじ 郭 翔志
学位論文題目	Timing of cisplatin administration for chemoradiotherapy in transgenic mice bearing lens tumors (遺伝子改変マウスを用いた、化学放射線療法におけるシスプラチン投与時期の検討)		
<p>【目的】同時併用化学放射線療法（以下、同時併用療法）は放射線治療にその効果を増強する目的で化学療法を加えて行う治療法で、シスプラチンを用いた同時併用療法は進行子宮頸癌などの標準治療となっている。しかし一方で骨髄抑制などの副作用が強く、治療が既定のプロトコールどおり完遂できないことも临床上経験する。そのため、まず化学療法で腫瘍を縮小させてから放射線治療を行う方法（導入化学療法）や、放射線治療終了後に化学療法を行う方法（補助化学療法）もあるが、化学療法の投与時期の基礎研究としては、in vitro での研究報告はあるが animal model を用いた in vivo の報告はないため、特に副作用についての基礎研究はなされてない。したがって、本研究の目的は、子宮頸癌と類似した機序で眼球の水晶体に腫瘍を発生する遺伝子改変マウス（αT3 マウス）を用いて、放射線治療と併用するシスプラチンの投与時期を変更し、抗腫瘍効果と副作用の両方を比較検討することである。</p>			
<p>【方法】本研究では αT3 マウスを以下の 6 群に分け、抗腫瘍効果と治療による副作用の比較を行った。</p>			
<p>Group 1: 無治療群 (N=11) 、 Group 2: シスプラチンのみ投与した群 (N=17) 、 Group 3: 放射線治療のみ施行した群 (N=18) 、 Group 4: 同時併用療法群 (N=14) 、 Group 5: 補助化学療法群 (N=13) 、 Group 6: 導入化学療法群 (N=15)</p>			
<p>放射線照射量とシスプラチン投与量は予備実験の結果に基づいて決定され、放射線は 1 回 2.0Gy を 5 日間連続で照射 (total 10.0Gy) し、シスプラチンは 2mg/kg が投与された。</p>			
<p>抗腫瘍効果の評価は、治療前後の眼球の縮小率と、TUNEL 染色を用いて治療終了後のマウスの眼球における腫瘍内の apoptosis 細胞数を調査した。治療の副作用の評価は、治療による死亡率、治療前後の体重差（食欲不振の検討）、貧血の程度、白血球減少の程度の検討を</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

行った。統計学的解析は StatFlex version 6.0 を使用し、 χ^2 検定と Mann-Whitney U 検定を用いて検定を行った。

【結果】抗腫瘍効果の結果としては、まず眼球の縮小率においては、Group 4 で最も縮小（中央値: -32.5%）し、Group 1（同: +20.7%）だけでなく Group 2（同: -10.5%）との間でも縮小率に有意差を認めたと（各々 $P < 0.01$, $P = 0.019$ ）、Group 4、Group 5、Group 6 の 3 群では有意差は認めなかった。TUNEL 染色を用いた apoptosis 細胞数の検討においても、Group 4 で最も腫瘍内の apoptosis 細胞数が多く（中央値: 強拡大 10 視野当たり 32.0 個）、Group 1（同: 15.5 個）、Group 2（同: 15.5 個）、Group 3（同: 18.0 個）だけでなく、Group 6（同: 23.0 個）と比較しても有意差を認めたと（順に $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P = 0.031$ ）が、Group 5（同: 24.5 個）との比較では Group 4 の方が apoptosis が多い傾向はあるものの有意差は認められなかった。

治療の副作用の検討結果としては、死亡率、体重減少の割合、貧血においては、Group 1 から Group 6 の全 6 群で有意差を認めず、白血球減少も Group 4（中央値: 1090/ μ l）で最も強く表れたが、Group 5（同: 1340/ μ l）および Group 6（同: 1710/ μ l）との比較では有意差は認めなかった。

【考察】今回の実験において、同時併用療法は高い抗腫瘍効果を認めたとが骨髄抑制も最も強く、さらに維持化学療法との比較では効果と副作用ともに有意差がなかったことを鑑みると、同時併用療法施行中に副作用が強く出る場合は化学療法を中断して放射線治療のみを継続し、放射線治療終了後に化学療法を再開することも選択肢になりうると考えられた。また導入化学療法は進行子宮頸癌においては否定的な報告が多く、その理由として化学療法が無効な場合は腫瘍がさらに増大していくことなどが考えられている。我々の子宮頸癌と類似した機序で腫瘍が発生するマウスを用いた実験でも同時併用療法と比べて有意に効果が低く副作用に有意差がなかったことは、子宮頸癌に導入化学療法は推奨できないことを裏付けるものと考えられた。

【結論】今回のシスプラチンと放射線治療の併用療法の実験では、同時併用療法で最も高い抗腫瘍効果が認められたが骨髄抑制も最も強く認められた。同時併用療法で骨髄抑制が強く表れる場合は抗腫瘍効果と副作用とも有意差がない補助化学療法も選択肢となりうるが、導入化学療法は有意に抗腫瘍効果が劣るため推奨できないと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	413	氏名	郭 翔志
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>同時併用化学放射線療法は、進行子宮頸癌の標準治療となっているが、副作用も強く、規定通り完遂できない症例も多い。一方、放射線と併用する化学療法の投与タイミング(前(導入)、同時(併用)、後(維持))については、<i>in vitro</i>での薬理作用に関する検討はあるが、副作用もあわせて検討した <i>in vivo</i>動物モデルでの検討は乏しい。そこで、申請者は子宮頸癌と類似した機序で眼球の水晶体に腫瘍を発生する遺伝子改変マウス(αT3 マウス)を用いて、シスプラチンの投与タイミングについて、有効性と安全性の両面から比較し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 検討した投与タイミングでは、同時併用療法が最も高い抗腫瘍効果を示した。 2) 同時併用療法では、骨髄抑制も最も強く現れた。 3) 同時併用療法と維持化学療法との比較では、効果と副作用ともに有意差は認められなかった。 4) 同時併用療法と導入化学療法との比較では、導入化学療法で有意に効果が低く、副作用に差がなかった。 5) 同時併用療法で骨髄抑制が強く現れる場合、補助化学療法も選択肢となるが、導入化学療法は推奨できない。 <p>本論文は、子宮頸癌の同時併用化学放射線療法の投与タイミングについて新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 567 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 9 月 2 日)</p>			