【298】

氏　名（国籍）	文（むん）　由美（ゆみ）（韓　国）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博　乙　第　1657　号
学位授与年月日	平成12年10月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Enhanced radiation killing by 5-fluorouracil of biliary tract cancer cell lines （5-FUによるヒト胆道癌細胞株の放射線感受性増強）

主　査	筑波大学教授	医学博士	板　井　悠　二
副　査	筑波大学教授	医学博士	田　中　直　見
副　査	筑波大学教授	博士（医学）	秋　根　康　之
副　査	筑波大学助教授	医学博士	武　島　　仁

論文の内容の要旨

（研究の背景と目的）

手術のみで治癒の見込める比較的早期に発見される胆道癌は非常に少なく，胆道癌の予後は依然として不良である。進行胆道癌に対して放射線療法や化学療法，あるいは手術とこれらの併用療法が行われているが，胆道癌は未だその生物学的性質についても明らかにされておらず，in vitroでの胆道癌細胞の放射線感受性や抗癌剤に対する感受性についての研究は皆無である。本研究の目的は放射線感受性および5-FUに対する感受性の異なる2種類のヒト胆道癌細胞株を用いて，胆道癌の放射線感受性におよぼす5-FUの影響を調べ，さらに放射線と5-FUの効果的な併用方法を検討することである。

（対象と方法）

放射線感受性の高いMz-ChA－2株（ヒト胆嚢癌由来株）と放射線抵抗性のSK-ChA－1株（ヒト胆管癌由来株）を使用した。放射線照射はコバルト－60の照射器（dose rate 6.3 Gy/min）を用いたγ線照射を行った。5-FUはそれぞれの実験の直前に1mg/mlの濃度に調整し，これを適宜必要な濃度に希釈して使用した。

放射線照射および5-FU添加後の細胞の生存数はコロニー形成法にて算出し，放射線感受性を示すパラメーターとしてはn（外挿値），D_0（平均致死線量），SF_2（2Gy照射時の生存率）を用いた。5-FUの放射線感受性に及ぼす効果は5-FUの添加前と添加後のD_0の比，増感比（enhancement ratio；ER）で示した。

放射線照射のみ行った細胞をコントロールとして，以下の場合に分け，殺細胞効果を比較した。

1）LD_{50}量の5-FU添加を照射前と，照射後に行った場合。

2）照射後の曝露時間を24時間と，168時間とした場合（いずれもその曝露時間におけるLD_{50}を用いた）。

3）照射後，5-FUを添加するまでの時間を0，1，2，4時間と変えた場合。（濃度はLD_{50}，曝露時間は168時間とした。）またこれと関連して胆道癌細胞の照射後の潜在性致死損傷回復（potential lethal damage repair；PLDR）を調べた。

4）LD_{50}よりも低濃度の5-FUを用いた場合（曝露時間は168時間とした）。

5）対数増殖期と定常増殖期の細胞に対して24時間曝露を行った場合（濃度はLD_{50}とした）。

（結果）

1）照射前よりも照射後の投与で殺細胞効果が高かった。

2）24時間投与よりも168時間の長時間投与で殺細胞効果が高かった。

3）照射後4時間未満の投与で殺細胞効果が高かった。（ただしSK-ChA－1株では照射後5-FU投与までのインターバルは効果にほとんど影響しなかった。照射後のPLDRは，いずれの細胞でも4～6時間でピークに達した。）

4）5-FUの殺細胞効果は濃度依存性であり，LD_{50}よりも低濃度の5-FUを用いた場合には増感効果が認められないことがわかった。

5）定常増殖期よりも対数増殖期の細胞で殺細胞効果が高かった。

いずれの実験においても放射線抵抗性の細胞のほうがERが大きかった。

（考察）

5-FUによって胆道癌細胞の放射線感受性が増強され，殺細胞効果は低感受性の細胞でより高かった。この増感作用は時間・濃度依存性であり，胆道癌細胞ではLD_{50}よりも低濃度ではほとんど効果が認められないことが明らかとなった。また照射後4時間未満の投与で殺細胞効果が高かったが，5-FUの効果はPLDRとは無関係であることが示唆された。放射線照射直後に低濃度の5-FUを長時間にわたって作用させる方法が最も効果的であることが示唆された。

審査の結果の要旨

切除または放射線照射のみにて根治困難な固型癌には種々の集学的治療が臨床の場にて行われている。化学療法と放射線療法の併用もしばしば行われるが，経験的または恣意的ないし希望的と表現したくなるものが現実の姿であろう。

本研究は放射線感受性の異なる2つの胆道癌cell lineを用い，最も臨床で頻用される5FUを使って放射線と化学療法併用の時間的，量的関係を検討し，細胞レベルでの合理的投与法の一角を明らかにした。この成果をin vivoに持ち込むためには検討すべき事項は数多くあるが，合理的併用治療解明への第一歩を踏み出したものと高く評価できる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。