

Concentration-dependent radiosensitizing effect of docetaxel in esophageal squamous cell carcinoma cells

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46437

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2558 号 氏名 宮永 章平
論文審査担当者 主査 大井 章史
副査 絹谷 清剛
源 利成

学位請求論文

題 名

Concentration-dependent radiosensitizing effect of docetaxel in esophageal squamous cell carcinoma cells

掲載雑誌名

International Journal of Oncology 第 48 巻第 2 号 517 頁～524 頁 平成 28 年 2 月掲載

現在切除不能進行食道癌の治療として化学放射線療法 (CRT) が選択される事が多い。一方で CRT における重篤な有害事象も問題となっている。当科では CRT のリスク低減目的に低用量ドセタキセル (DTX) 併用による CRT を行い臨床的にその有用性を確認してきた。DTX は微小管重合阻害による細胞毒性を示し、細胞周期を G2/M 期に停止させることで放射線感受性を増強することが知られているが、その作用は濃度によって異なるとの報告もあり放射線増感作用のメカニズムは十分に解明されていない。今回食道扁平上皮癌細胞に対する DTX の放射線感受性増強効果を DTX 濃度による細胞周期停止作用の観点からに検討した。

本研究には当科で樹立した食道扁平上皮癌培養細胞株 KES を用いた。はじめに MTT assay にて DTX の 20% 増殖抑制濃度 (IC_{20}) が 1.1nM、50% 増殖抑制濃度 (IC_{50}) が 2.4nM であることを確認した。次にフローサイトメトリー (FCM) にて種々の濃度の DTX による細胞周期停止作用を観察した結果 0.5-1.0nM 程度の低濃度の DTX は細胞周期を G0/G1 期で停止させ、5-50nM の高濃度 DTX は G2/M 期に停止させることが明らかになった。また低濃度 DTX は多核形態、不均等分裂を誘導するのに対し、高濃度 DTX は核を凝集させアポトーシスを誘導した。次に低濃度 DTX (1nM)、高濃度 DTX (10nM) の放射線増感作用を clonogenic assay にて測定した結果、高濃度 DTX のみならず低濃度 DTX にも放射線増感作用があることがわかった。また FCM にて高濃度及び低濃度 DTX 共に放射線照射後のアポトーシスを増強する事を判明した。さらに高濃度及び低濃度 DTX は共に放射線照射後の DNA 二重鎖切断を増強した。これらの結果より DTX は高濃度のみではなく低濃度においても放射線感受性増強効果を示す事が明らかとなり、またその機序として、高濃度 DTX が細胞周期を G2/M 期に停止させるのに対し低濃度 DTX は G2/M 期について放射線感受性の高い G1 期に収束させることにより DNA 二重鎖切断を増強し放射線感受性を増強することが示唆された。

本研究は、食道扁平上皮癌に対する化学放射線療法の有害事象低減に示唆をあたえるものであり、臨床医学への貢献が期待でき、本学の学位授与に値するものと評価された。