

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 馬場 泰輔

論 文 題 目

Pre-exposure to Fluorouracil Increased Trifluridine Incorporation and Enhanced its Anti-tumor Effect for Colorectal Cancer

(Fluorouracil の前治療は Trifluridine の取り込みを増やし大腸癌に対する抗腫瘍効果を増強する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI)は再発大腸癌に対する3次治療以降に使用される抗癌剤の1つである。今回、Fluorouracil (5-FU)による前治療は大腸癌においてFTDの癌細胞DNAへの取り込みを増加させ、抗腫瘍効果を増強させることを明らかにした。本研究結果はS-1とFTD/TPIを組み合わせた新しい治療を示唆するものであり、大腸癌患者の治療成績のさらなる向上に寄与することが可能と考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 過去のS-1、FTD/TPIを用いた実験と同等の容量設定で行った今回のヌードマウス皮下移植モデルにおいて、併用治療群に死亡するマウスを認めず、5-FUとFTDの併用治療は安全に行われた。しかし、FTD/TPIの添付文書上、5-FUとの併用は禁忌とされており、今回の実験においては、血液毒性などの副作用に関する検討が十分なされていないため、今後の重要な検討課題だと考える。
2. 細胞に取り込まれたBrdUを抗BrdU抗体で検出する実験手法は、主にCell cycleを観察する手法として一般的に行われている。今回は細胞に取り込まれたFTDを検出する目的で抗BrdU抗体の交差反応性を利用したが、免疫染色による蛍光強度を観察された全ての細胞で平均した結果、時間依存性・濃度依存性に蛍光強度の増加が確認された。さらに、細胞から抽出したDNAを質量分析器にかけ、DNAに取り込まれたFTDを直接検出したところ、抗BrdU抗体を用いた実験と矛盾しない結果が得られた。以上から、抗BrdU抗体を用いてFTDを検出した今回の実験は、Cell cycleの観察ではなく、FTDの取り込みを観察したものとする。
3. 今回、S-1を1週間内服後FTD/TPIを1週間内服するスケジュールで併用治療を行ない、抗腫瘍効果の増強が確認された。しかし、例えばS-1とFTD/TPIを交互に内服するなど、他のスケジュールについては検討されておらず、臨床応用に向けての重要な課題だと考える。他の薬剤との併用に関しては、併用薬を先に投与するか後に投与するかで抗腫瘍効果が変わるとする報告がいくつかあり、FTDとの併用はSchedule dependentであるとされる。実際、今回我々のin vitro実験でも、5-FUとFTDを同時に使用するよりも順次使用する方が、癌細胞へのFTD取り込みが多いことが明らかになった。従って、基本的には5-FUを先行しFTD/TPIを後から内服するスケジュールで至適投与方法を検討する必要がある。

本研究は、FTD/TPIとS-1を併用した新たな治療を示唆する重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	馬場 泰輔
試験担当者	主査	小寺 泰弘	副査 ₁	勝野 雅央
	副査 ₂	清井 仁	指導教授	柳野 正人
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 5-FUとTrifluridine併用の危険性について 2. 抗BrdU抗体を用いた実験がCell cycleを観察している可能性について 3. 将来、臨床応用をする際に考えられる投与スケジュールについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				