

審査の結果の要旨

氏名 奥野 貴之

本研究は直腸癌に対する術前化学放射線療法 (CRT) における CPT-11 による効果の増強と fludeoxyglucose (FDG) – positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT) による効果と予後の予測について、第 1 章では CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の大腸癌細胞における X 線増感効果、第 2 章では術前 CRT 前後の FDG-PET/CT volumetry による CRT の効果と予後の予測能を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 第 1 章において、ヒト大腸癌細胞 (HT29, SW480) に 2-8 Gy の X 線照射を行うと、細胞の治療抵抗性に寄与する Hypoxia-inducible factor (HIF) -1 α が線量依存性に発現することが示された。X 線照射 24-48 時間が HIF-1 α 発現のピークであった。さらに 0.25-4 μ M の SN-38 を X 線照射直後に投与すると、X 線照射後に発現する HIF-1 α と、その下流のタンパク質である Vascular endothelial growth factor (VEGF) も抑制されることが示された。
2. 第 1 章において、大腸癌細胞に対して 4 Gy の X 線照射と SN-38 投与を併用すると、0.25-2 μ M の SN-38 投与により X 線照射の細胞増殖抑制効果が増強される、つまり SN-38 が X 線増感剤として作用することが示された。その機序は S 期と G2/M 期の細胞周期停止であることが示唆された。
3. 第 2 章において、91 例の直腸癌患者に対する術前 CRT 前後の FDG-PET/CT における maximum standardized uptake value (SUVmax) と FDG-PET/CT volumetry (Metabolic tumor volume, Total lesion glycolysis (TLG)) による CRT の効果の診断能について解析した。病理組織学的完全奏効とは CRT 後の SUVmax が、術前 CRT 後のリンパ節転移とは FDG-PET/CT volumetry が相関することが示された。
4. 第 2 章において、予後の予測能についても解析したところ、CRT 後の FDG-PET/CT volumetry が高値の症例の Relapse free survival や Overall survival は不良であり、CRT 後の TLG 高値は独立した予後予測因子であることが示された。

以上、本論文は第 1 章において CPT-11 は直腸癌に対する術前 CRT に併用する薬剤として候補たり得ること、また第 2 章において FDG-PET/CT volumetry は直腸癌患者の予後の

予測に有用である可能性があることを初めて示した。本研究は直腸癌に対する術前 CRT の効果の増強と、効果と予後の術前予測における研究に新たな知見を与えるものであると考えられ、学位の授与に値するべきものと考えられる。