[課程―2]

審査の結果の要旨

氏名：室野 浩司

本研究では、血管新生の形成が不十分のため、低酸素環境に陥るとされている腫瘍組織の内部における癌細胞の抗癌剤に対する治療抵抗性獲得の機序を解明し、低酸素環境における抗癌剤治療の効果を改善することを目的とし、低酸素環境で培養した大腸癌細胞の抗癌剤に対する感受性を正常酸素環境で培養したものの感受性と比較検討し、以下の結果を得ている。

１．正常酸素環境下、低酸素環境下においてヒト大腸癌細胞株（HT29 および SW480）を培養し、大腸癌治療に一般的に使用される抗癌剤（5-FU、オキサリプラチン、およびイリノテカン誘導体（SN38））を作用させたところ、低酸素環境下において 5-FU・オキサリプラチンの増殖抑制効果は減弱されたが、SN38 の大腸癌増殖抑制効果は低酸素下でも正常酸素下と同程度であった。

２．正常酸素環境下と比較し、低酸素環境下では HT-29 および SW480 の 5-FU、オキサリプラチン投与によるアポトーシス誘導効果は減弱したが、SN38 投与による効果は正常酸素下と同等であった。

３．通常酸素環境下と比較し、正常酸素下での 5-FU（5 μM）および SN38（0.5 μM）投与による S 期細胞の割合増加、およびオキサリプラチン（5 μM）投与による S 期および G2/M 期の割合が増加は抑制され、主に G0/G1 期細胞の割合増加が認められた。一方、正常酸素環境下で SN38 投与時に認められる S 期割合増加は、低酸素下においても同程度認められた。

４． 5-FU およびオキサリプラチン投与により、低酸素環境下で認められる HIF-1α 発現増強は不変であったが、低酸素環境での SN38 投与により HIF-1α の発現が減弱することが確認された。

以上、本論文は低酸素環境下における抗癌剤の効果を比較することで、SN38 が HIF-1α 抑制作用を有し、低酸素環境下においても抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。本研究が発端となり、HIF-1α の抑制メカニズムがさらに解明され大腸癌に対して HIF-1α の発現を考慮した化学療法の選択が行われるようになることが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。