

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 先進医療外科学講座 先端的外科技術開発学分野	氏 名	沖上 正人
審 査 委 員	主 査 竹井 謙之 副 査 成田 正明 副 査 白石 泰三		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Intravital imaging of the effects of 5-fluorouracil on the murine liver microenvironment using 2-photon laser scanning microscopy</p> <p>Stage II、III大腸癌は、R0 切除にも関わらず再発する症例があり、根治手術にもかかわらず、25-50%は、5年以内に再発するといわれている。治癒切除後の抗癌剤補助化学療法は有意に再発を抑制することが報告されているが、治癒切除後の再発のどの段階で作用するかは、あきらかになっていない。</p> <p>これまで当科では二光子レーザー顕微鏡 (two photon laser scanning microscopy TPLSM)を用いて、大腸癌肝転移モデルマウスの確立ならびに転移形成後マウスに対する抗癌剤投与後の腫瘍宿主間相互作用の生体内観察をおこなってきたが、本研究ではTPLSMを用いて大腸癌肝転移形成プロセスを転移マウスモデルで検証し、5FU腹腔内投与後の癌細胞の形態学的変化を客観的に評価した。</p> <p>Green fluorescent protein (GFP)発現ヌードマウスにRed fluorescent protein (RFP)発現ヒト大腸癌細胞株 (RFP-HT29)を脾臓に投与して大腸癌肝転移マウスモデルを作成した。マウスをearly stage、middle stage、late stageの3 stageにわけ、それぞれcontrol群と5FU投与群に区別し、計6群にわけて実験を行った。</p> <p>Early stage は RFP-HT29 の脾臓投与 2、24、72 時間後の観察を行い、血中循環がん細胞(CTC)の状態から extravasation に至るまでのプロセスを観察し、それぞれ voxel 内の腫瘍数を客観的に評価したところ、有意差は認めなかった。Middle stage では、脾臓注射後 4、7、10 日後の観察で、late stage は 2、4、8 週後の観察を行った。5FU 投与群では 5FU 25mg/kg を 1 週間にわたって週 3 回腹腔内投与した。Late stage では 5FU 投与群では control 群に比べて肉眼的に転移巣の縮小を認めた。以上より 5FU は、CTC から内皮細胞内での増殖において、CTC の殺細胞や extravasation の抑制には有意な効果を認めず、転移形成先での腫瘍増殖抑制においてのみ有意差をもって、効果を認めた。癌細胞を脾注し、CTC から肝転移を作成するモデルは、転移形成プロセスを検証するにあたり有用であり、二光子励起顕微鏡</p>			

(TPLSM)は、この転移巣での高倍率・高分解能画像での生体内可視化が可能であった。

以上の結果より本論文は、大腸癌肝転移形成プロセスを転移マウスモデルで検証することにより、転移の各ターゲットポイントにおける新たな癌転移抑制の新規抗癌剤候補の検出が可能となり、抗癌剤の種類を選別や投与順序など術後補助化学療法の改善する可能性を示唆した論文であり、学術上有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Oncology Letters

Accepted 12-10-2014

著者名

Masato Okigami, Koji Tanaka, Yasuhiro Inoue, Susumu Saigusa, Yoshinaga Okugawa, Yuji Toiyama, Yasuhiko Mohri, Masato Kusunoki