



Title	スポットスキニング照射における陽子線生物学的効果の評価とエチニルシチジンによる陽子線増感効果に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	前田, 憲一郎
Description	配架番号 : 2255
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12357号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62569
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kenichiro_Maeda_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 前田 憲一郎

主査 教授 近 藤 亨
審査担当者 副査 教授 白 土 博 樹
副査 教授 山 下 啓 子
副査 教授 櫻 木 範 明

学 位 論 文 題 名

スポットスキニング照射における陽子線生物学的効果の評価とエチニルシチジンによる陽子線増感効果に関する研究

(Evaluation of the biological effect of spot-scanning proton irradiation and studies on the sensitizing effect of 1-(3-C-Ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine for proton beam)

本論文は、はじめにチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞である V79 を用いて、本学に導入されたスポットスキニング陽子線治療の生物学的効果について評価した。コロニー形成法より、陽子線スポットスキニング照射の relative biological effectiveness (RBE) は spread-out Bragg peak (SOBP) の distal edge (SOBP 中心と比較して distal 側の物理線量が 95% の位置) において上昇している事が明らかにされた。また、53BP1 foci 形成法により distal edge では SOBP 中心と比較して修復し難い DNA 二本鎖切断の割合が増加している事が明らかにされ、これにより RBE が上昇している事が示唆された。次にこの SOBP 内の RBE の不均一性の改善と RBE の値の上昇を目的として、V79 とヒト肺腺がん細胞である A549 を用いて陽子線と制がん剤を併用した場合の生物学的効果の変化について評価した。制がん剤としてエチニルシチジン (1-[3-C-Ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl]cytosine; ECyd) を用いた。コロニー形成法によって、ECyd は SOBP 内において位置依存的に増感効果を示す事が明らかになり、SOBP の distal edge では増感効果はほとんど見られなかった。53BP1 foci 形成法により、ECyd は DNA 二本鎖切断の修復を遅延させる事で増感効果を示す事が示唆された。また、細胞老化の評価において ECyd による細胞致死の増強作用には、老化細胞の増加が一部関与していた事が明らかにされた。以上より、ECyd は distal edge と SOBP 内の他の位置の RBE の差を小さくし、結果として SOBP の RBE を平坦化した。

質疑応答において、はじめに副査である山下教授より、まず、学位論文中の図の軸の単位が抜けている事についての指摘があった。制がん剤として ECyd 以外にも増感効果を示す薬剤はある

のかという質問に対しては、ECydと同様に修復障害を示す制がん剤では増感効果を示す可能性がある」と回答した。次に副査の櫻木先生より放射線治療におけるマージンに関する質問があり、一般的な放射線治療で使用するマージンの取り方について説明した。シスプラチンの様な抗がん剤においても RBE の上昇があるのかという質問に対しては、他の論文で報告されている結果についても紹介した上で RBE に影響を与える可能性がある」と回答した。続いて主査の近藤教授より、p53 遺伝子の状態によっては foci を作らない細胞もあり、他の方法での評価も考えた方が良いとのコメントがあった。ECyd をなぜ使用したかという質問に対しては、陽子線の RBE の上昇に従って生物学的パラメーターの α も増加しているので、これまでに X 線において α の項を増強すると報告されている ECyd を使用したと回答した。なぜ ECyd の濃度に IC50 を使用しなかったのかという質問には、これまでにアメリカの臨床試験で毒性が強く出てしまったので試験が中止になり、今回は ECyd の濃度を下げたかったためと回答した。また、その毒性についての質問があり、神経毒性であったと回答した。最後に副査の白土先生から、今後すぐに用いる事が出来そうな RBE 上昇に対する対策法及び制がん剤を用いた動機について質問があった。RBE 上昇に対しては、SOBP の終端で物理線量を下げるあるいは多門照射を利用すると回答した。制がん剤を用いた理由としては、SOBP 内では liner energy transfer (LET) に依存的して、SOBP 中心と distal edge では DNA 損傷が異なるので、その差を利用できるのではないかと発想したと回答した。

本論文は、スポットスキニング照射法において *in vitro* において RBE の評価のみにとどまらず、そのメカニズムについても評価している。さらに、今日、陽子線に対して効果的に増感効果を示す薬剤は報告されておらず、本論文では、ECyd は陽子線に対して LET 依存的に増感作用を持ち、SOBP 内の生物線量の差を小さくする事を明らかにしており、陽子線治療に対する増感効果の研究として非常に重要な研究であると考えられる。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。