九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Detection of trifluridine in tumors of patients with metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil

藤本, 禎明

https://hdl.handle.net/2324/4474879

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

（別紙様式２）

氏　　名	藤本　禎明
論　文　名	Detection of trifluridine in tumors of patients with metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　康　　東天 副　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司 副　査　　九州大学　　教授　　加藤　聖子

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

トリフルリジン（FTD）はヌクレオシド系抗癌剤FTD/TPIの主成分である。FTD/TPIは転移性大腸癌・胃癌に対して全世界で広く使用されている。FTDはDNAに取り込まれることで抗腫瘍効果を発揮すると考えられているが、患者の癌組織から検出されたことはない。この研究の目的は、FTD/TPIが投与された大腸癌患者の腫瘍組織からFTDを検出することである。また、マウスモデルで腫瘍組織と骨髄組織でFTDのターンオーバー率に差があるか検討することも目的とした。
九州大学病院でFTD/TPI治療を受けた患者から得られた腫瘍組織検体･正常組織検体を使用した。FTD/TPI投与腹膜播種マウスモデルを用いて、腫瘍組織・骨髄組織を得た。FTDの検出には、抗BrdU抗体を用いたパラフィン包埋病理標本に対する免疫組織化学染色法を行った。FTDの取込割合の評価には、腫瘍組織・骨髄組織からDNAを抽出し、抗BrdU抗体を用いたDNAドットプロット法を行った。免疫組織化学染色では、増殖・アポトーシスの評価も行った。手術のために数週間以上の休薬を経たFTD/TPI内服後大腸癌患者の転移性腫瘍組織で、FTDは検出された。腹膜播種マウスモデルでは、腫瘍組織で治療終了後13日経過後でもFTDは検出された。しかし、骨髄組織では治療終了後6日以内でFTDは消失した。FTDは骨髄組織より腫瘍組織で残存しており、この結果はFTD/TPI療法が血液毒性を持ちながらも抗腫瘍効果を発揮する根拠となりうると思われる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。
本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的立場から種々の質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。
また、本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって主査副査3人の調査委員の合議の結果、試験は合格とした。