

氏名	河 西 邦 浩
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3669号
学位授与の日付	平成13年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)
学位論文題目	Cytocidal effect and DNA damage of nedaplatin in vitro by simulating pharmacokinetic parameters (ネダプラチンの薬理学的パラメータ特性をin vitroでシミュレートしたときの殺細胞効果とDNA障害に与える影響)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 公文 裕巳 教授 五味田 裕

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ヒト卵巣癌細胞株に対して、新プラチナ製剤nedaplatinの pharmacokineticsに基づいた薬剤接触を行って、抗腫瘍効果に影響を与える因子を解析し、婦人科悪性腫瘍の化学療法におけるnedaplatinの至適投与方法を考察した。方法はヒト由来卵巣癌細胞株BG-1に対し、ヒトin vivoデータの薬理学的パラメータ特性に基づいたシミュレーション接触と一定濃度接触（低濃度長時間接触、高濃度短時間接触）を行った。抗腫瘍効果の評価はDNA障害(DNA crosslink)をalkaline elution法で、cell survivalをcolony formation assayで行った。結果は1.area under the drug concentration-time curve(AUC)が同じならば、低濃度長時間接触が最も殺細胞効果が高かった。2.AUCが大きい程crosslinkは増大する傾向にあり、低濃度接触はその傾向が強かった。3.接触法に関わらず殺細胞効果はcrosslink index(CLI)に対数比例しており、CLI値依存性に決定されていた。4.CLI値には殺細胞効果閾値が認められた。

結論：nedaplatinの抗腫瘍効果はDNA crosslink形成量と密接な関係があった。これはプラチナ製剤はAUC単独依存性であるとする従来の理論では説明がつかず、プラチナ製剤の新しいpharmacokinetic modelを検討しなおす必要があると思われた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、新しいプラチナ製剤 nedaplatin の、抗腫瘍薬としての臨床使用の最適化を図るための研究である。臨床治療における in vivo 薬物動態パラメータに基づいた in vitro 薬物濃度の設定により、ヒト卵巣癌細胞株 BG-1 における nedaplatin による DNA crosslink、殺細胞効果と AUC (Area under the drug concentration-time curve) の関連性の観点から解析された。その結果、AUC が同じならば、nedaplatin 低濃度長時間処理が最も殺細胞効果大きいこと、AUC が大きいほど crosslink は増大する傾向にあり、低濃度処理でその傾向が強いこと、さらに殺細胞効果は crosslink index に対数比例しており crosslink index 値依存性に決定されていた。また、crosslink index 値には、殺細胞効果に関し閾値があることが明らかにされた。以上の結果から、nedaplatin の抗腫瘍効果は DNA crosslink 形成量と密接な関係があり、AUC 単独依存性では説明できないことが示唆された。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。