

氏名	玉 木 孝 彦
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3811号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Apoptosis in Normal Tissues Induced by Anticancer Drugs (抗癌剤投与時の正常細胞におけるアポトーシスの誘導)
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 佐々木 順造 教授 筒井 公子

#### 学位論文内容の要旨

抗癌剤を投与した際の小腸上皮および骨髄に対する障害を調べるため、in situ DNA-end labeling(TUNEL)法および透過型電子顕微鏡による正常細胞のアポトーシス検出を行った。マウス腹腔内に5-FU及びCDDPを単回投与、さらに5-FUの連日投与を行った。単回投与の場合、小腸上皮細胞、骨髄細胞ともに12～36時間でアポトーシスがピークとなり、高濃度ほど早期にピークを来す傾向を示し、48時間後にはアポトーシスが対照群と同じレベルとなった。5-FU連日投与の場合には、初回投与後24時間でピークに達したが、その後は48時間の周期を持って、アポトーシスの増減が認められた。また、小腸上皮細胞のアポトーシスによる絨毛の短縮と下痢症状の増加を認めた。小腸上皮細胞内および腫瘍内の5-FU濃度は投与後60分以内にピークを迎えており、10時間以降はごく低濃度しか示さなかった。

抗癌剤投与時の正常細胞に誘導されるアポトーシスは一定の周期が存在し、投与のタイミングをはかることにより副作用を軽減させる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、抗癌剤を投与した際の小腸上皮および骨髄に対する障害を、in situ end labeling(TUNEL)法および透過型電子顕微鏡による正常細胞のアポトーシスに注目して検討したものである。マウス腹腔内に5-FU及びCisplatinを単回投与、あるいは5-FUの連日投与を行い、単回投与の場合、小腸上皮細胞、骨髄細胞ともに12～36時間でアポトーシスがピークとなり、薬剤が高濃度になるほど早期にピークに達する傾向を示し、48時間後には正常レベルに復した。5-FU連日投与の場合には、48時間周期に従うアポトーシス増減が認められ、また経時的に絨毛の短縮と下痢症状の増加が観察された。これらの結果は、癌化学療法における副作用の軽減について、重要な知見と考えられる。

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。