

白石 善興氏の学位論文審査の要旨

論文題目

原発性体腔液性リンパ腫発症マウスモデルにおける γ 線治療の効果
(The study on γ -irradiation therapy in a primary effusion lymphoma mouse model)

Primary Effusion Lymphoma (PEL)は、HIV-感染者に比較的特異的にみられる悪性リンパ腫で、そのほとんどが化学療法に耐性で予後が極めて悪いことが知られている。本研究は PEL に対する放射線療法の有効性について、*in vitro* 培養系と高度免疫不全マウスを用いた *in vivo* モデルで検討したものである。

申請者は初めに、PEL 細胞株 (BCBL-1, BC-1, BC-3) の放射線感受性について調べた。¹³⁷Cs 線源を用いて、放射線照射後、MTT 法とトリパンブルー染色による細胞数の計数を行うことにより解析した。さらに、その他の血液系悪性腫瘍株 (Raji, Jurkat, K562) とも比較した。その後、これらの細胞が放射線により、アポトーシスに陥るか否かを DNA ladder、PI 染色、及び Annexin V と 7-AAD の二重染色により確認した。PEL の細胞株では最も放射線に対して抵抗性を示す BCBL-1 で、IC₅₀ が 4 Gy 程度で、他の血液系悪性腫瘍株では、IC₅₀ が 4 Gy から 10 Gy 程度と PEL より放射線に耐性であり、PEL 細胞株の放射線感受性はほかの血液系悪性腫瘍株と比較して有意に高かった。さらに、DNA ladder、PI 染色、および Annexin V と 7-AAD の二重染色により、PEL 細胞株が放射線によりアポトーシスに陥っていることが確認された。

申請者は、PEL 細胞株を高度免疫不全マウスの皮下及び腹腔内に移植することで、PEL を発症するモデルマウスを作製した。これらのマウスに全身放射線照射 (4 Gy×2 回) 後、骨髓移植を行った治療群と無治療群の比較実験を行った。BCBL-1 を皮下投与した腫瘍形成モデルにおいて、非治療群では皮下腫瘍の経時的な増大が認められ、移植 6 週間後にはすべてが死亡したが、放射線治療群では、移植 6 週間後においても腫瘍の増大は認められなかった。また、BC-3 及び BCBL-1 を腹腔内投与した腹水形成モデルにおいて、非治療群では顕著に腹水の貯留が認められたが、放射線治療群では移植 6 週間後においても腹水の貯留は認められなかった。

審査では PEL 細胞株の特性や化学療法耐性の理由、放射線療法と化学療法の抗腫瘍効果のメカニズムの相違、臨床応用の可能性と問題点、疫学的事項など様々な質疑応答がされたが、申請者から概ね適切な回答が得られた。本研究は悪性度が高く化学療法耐性である PEL の治療に対して放射線治療の可能性を示唆するものであり、今後の臨床への展開も期待され、優れた研究として高く評価された。

審査委員長 放射線診断学

山下 康行

審査結果

学位申請者名: 白石 善興

専攻分野: 予防開発学

学位論文題名: 原発性体腔液性リンパ腫発症マウスモデルにおける γ 線治療の効果
(The study on γ -irradiation therapy in a primary effusion lymphoma mouse model)

指導: 岡田誠治 教授

判定結果:

可 不可

不可の場合: 本学位論文名での再審査

可 不可

平成 22 年 2 月 8 日

審査委員長 放射線診断学担当教授

山下 康行

審査委員 免疫識別学担当教授

西村 奉治

審査委員 病態制御学担当教授

松下 修三

審査委員 放射線治療医学担当教授

大屋 夏生