別紙１－１

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※　乙　第　号

氏　　　名　平井　昂宏

論　文　題　目

Differential effects of sevoflurane on the growth and apoptosis of human cancer cell lines

（セボフルランがヒトがん細胞株に与える増殖/アポトーシスへの効果の差異についての検討）

論文審査担当者

名古屋大学教授

主　査　委員　江畑　智希

名古屋大学教授

委員　増田　慎三

名古屋大学教授

委員　芳川　豊史

名古屋大学教授

指導教授　西脇　公俊

別紙１－２

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

複数の臓器に由来する様々ながん細胞を用いて、セボフルラン暴露が細胞増殖に及ぼす影響の違いを同一の条件下で検討された。肺がん、乳がん、大腸がんの８種類のがん細胞株と非がん細胞株を 1～3%のセボフルランに 2～8 時間曝露し、その増殖能、アポトーシスによる細胞死、マトリゲルを用いた浸潤能を評価された。8 つのがん細胞株のうち、6 種類のがん細胞株（NCI-H1299、MDA-MB-231、HCT116、DLD-1、HT29、RKO）において、セボフルラン曝露後に有意に細胞増殖が促進された。一方、肺がん細胞株の A549、乳がん細胞株の MCF-7 では細胞数の低下を認めた。セボフルラン暴露でのがん細胞増殖能への影響は、由来臓器とは関連がないことが示された。肺がん、乳がんの４つのがん細胞株についてさらに検討され、細胞数の低下はアポトーシスの増加によって起こっている可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。
１．本実験で用いた吸入麻酔薬の暴露手法は、生体内での吸入麻酔薬の吸収方法によく似た環境を構築できており、生体内での癌局所における吸入麻酔薬濃度と近い条件が成立しているという点で、臨床状況に即した実験手法であると考えられる。また、肥満患者においても、局所の吸入麻酔薬濃度は同一であると考えられる。
２．本実験によって、吸入麻酔薬暴露によるがん細胞数の減少が、細胞増殖の抑制や細胞壊死の増加などのメカニズムではなく、アポトーシスの増加によって起こる減少であることが示された。さらに、どのような経路を介してアポトーシスシグナルが伝達されるのかについては、今後の研究が必要であると考えられる。
３.臨床検体を用いた吸入麻酔薬によるがん細胞の反応の評価手法について検討した。手術前後の標本検体を用いてアポトーシスに関連する遺伝子発現の変化などを測定することで、より詳細な吸入麻酔薬に対するがん細胞の振る舞いが明らかになる可能性が考えられる。
本研究は、吸入麻酔薬ががん細胞に与える影響について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第　　　　号	氏　名	平井　昂宏
試験担当者	主査　江畑　智希 副査$_2$　芳川　豊史	副査$_1$　増田　慎三 指導教授　西脇　公俊	

（試験の結果の要旨）

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1．生体内での吸入麻酔薬の吸収機序と本実験系における吸入麻酔薬暴露方法について
2．吸入麻酔薬によって発生したアポトーシスの経路について
3．臨床検体を用いた吸入麻酔薬によるがん細胞への反応の評価手法について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、麻酔・蘇生医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。

別紙3　　　　学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙　第　　　　号	氏　名	平井　昂宏
試験担当者	主査　江畑　智希　　副査$_1$　増田　慎三 副査$_2$　芳川　豊史　　指導教授　西脇　公俊		

（学力審査の結果の要旨）

名古屋大学学位規程第１０条第３項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。