

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 柴田 耕治

論 文 題 目

In vivo ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging of pancreatic tumors in a transgenic rat model carrying the human *KRAS*^{G12V} oncogene

(*KRAS*^{G12V}トランスジェニックラット膵腫瘍モデルにおける ^{18}F -FDG-PET/CTを用いた*in vivo*イメージング)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

後藤 啓実 


委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 


委員

名古屋大学教授

長 総 恒二 

指導教授

名古屋大学教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

今回、Cre リコンビナーゼアデノウイルスベクターを膵管内に投与することで組織学的にヒト膵管癌に極めて類似した膵腫瘍を発現させる KRAS トランスジェニックラット膵管癌モデルに対し、小動物用画像診断装置を用いてラット膵腫瘍の進展を画像イメージで識別可能であるか否かの検証を行った。

Cre リコンビナーゼアデノウイルスベクターを投与した KRAS トランスジェニックラットに対し、投与後 8 週までに ^{18}F -FDG-PET/CT および造影 CT 検査を複数回行った。その結果、ウイルスベクターを投与したラットすべてにおいて投与後 6 週時に行った開腹で膵腫瘍の発生が確認され、ウイルスベクター投与から 8 週後に施行した ^{18}F -FDG-PET/CT、造影 CT 検査いずれにおいてもラットの腹腔内で増大して発育する膵腫瘍を画像で識別することが可能であった。

以上より、KRAS トランスジェニックラット膵管癌モデルに対する ^{18}F -FDG-PET/CT および造影 CT は、ウイルスベクター投与後 8 週間までに発生する膵腫瘍の検出が可能であると結論づけた。今後、本画像診断システムはヒト膵管癌の進展様式の理解や抗腫瘍治療などへの応用が期待できるものとする。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ラットにおいては十二指腸側に存在する膵臓は周囲を消化管で密に囲まれており、かつ消化管への ^{18}F -FDG 集積の程度、造影剤の造影効果が膵臓に発生した腫瘍に非常に近かったため、十二指腸側に位置する膵臓に発生した腫瘍を画像により認識するのが困難であった。一方、脾臓側に位置する膵臓は一部で消化管と接するのみで、十二指腸側の膵臓ほど消化管の影響を受けずに画像での識別が比較的容易であった最大の理由であるとする。
2. KRAS 遺伝子の変異に加え、TGF- β II 型受容体遺伝子のノックアウトを組み合わせたマウスモデルの報告がある。そこでは肝臓や腹膜への腫瘍の転移が確認されており、多段階発癌過程をより模倣している点でヒト膵癌により近いモデルであるとする。
3. 膵管と物理的に連続した管を有する胆管においても KRAS 遺伝子の変異を引き起こしたラットモデルを作成したが、こちらに関しては広範囲にわたり胆管上皮の過形成が確認されるのみで、組織学的に悪性像には至らなかった。
4. 造影 CT 検査で使用した造影剤（イオパミロン 370）の投与量はラット 1 匹（体重約 500g）あたり 10ml と一般的にはかなりの高用量だが、他の報告での動物モデルへの投与量を参考に今回の投与量を決定した。

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して評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	柴田 耕治
試験担当者	主査	後藤 秀実	小寺 泰弘	長 紀 恒
	指導教授	柳野 正人		
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ラット腭腫瘍のうち、画像で識別できるものとできないものの違いについて 2. 腭腫瘍が転移、浸潤する動物モデルへの応用について 3. ウイルスベクターによる腭以外での発癌の可能性について 4. 造影CT検査で使用した造影剤の投与量について 				
<p>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、腫瘍外科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。</p>				