

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 服 部 憲 史

論 文 題 目


Effectiveness of plasma treatment on pancreatic cancer cells

(膵癌細胞株におけるプラズマ治療の効果)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

後藤 秀寛 

名古屋大学教授

委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

志川 史隆 

名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨


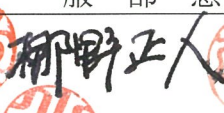


今回、すべての膵癌細胞株においてプラズマ照射液：plasma-activated medium (PAM) による抗腫瘍効果を認めた。正常細胞株は癌細胞株と比較し PAM に対する感受性が低く、PAM に対する抵抗性を示した。PAM 投与により、膵癌細胞株はアポトーシスに特有の形態変化を認め、形態変化を来した細胞に一致して Caspase 3/7 の活性化を認め、PAM によりアポトーシスが誘導されたことを確認した。さらに細胞内において活性酸素種 (ROS) の蓄積が増加し、N アセチルシステインにより PAM の抗腫瘍効果がすべての癌細胞株において抑制されたことから、プラズマにより産生された ROS がアポトーシスを誘導することが示唆された。マウス皮下腫瘍モデルにおいてはコントロール群と PAM 投与群における腫瘍体積を比較したところ、PAM 投与群において有意な腫瘍増殖抑制効果を認めた。これらの結果から、プラズマ照射液による治療は膵癌治療において有望な治療法となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本検討では、プラズマにより産生された ROS がアポトーシスを誘導することが示唆された。膵癌においては、Ras/MAPK、PI3K/AKT/mTOR、Hedgehog pathway の活性化が指摘されているため、プラズマ照射液による治療前後の細胞より RNA とタンパクを抽出し、RT-PCR 法と Western blotting 法によりシグナル変化を検証し、プラズマ照射液による細胞障害性メカニズムの解析を進める。
2. プラズマ照射液による膠芽腫に対する抗腫瘍効果に関する論文において、プラズマ照射液の効果持続時間は 8-18 時間との報告がなされている。また、プラズマ照射液を作成後、 -80°C で保存し 2 週間後に解凍した照射液においても、その抗腫瘍効果が確認されている。
3. 癌幹細胞マーカーである CD44 の splicing variant が発現する細胞は、ROS に耐性があることが知られており、当教室では CD44v9 が高発現している胃癌細胞株は PAM に対する感受性が低いことを報告した。膵癌細胞株においても CD44v9 の発現を検討し、細胞株による PAM 感受性の差異を解明する。
4. プラズマを直接照射することが困難である腹膜播種治療において、プラズマ照射液の応用が可能か考えている。今後、血管浸潤を伴うような局所進行膵癌におけるプラズマ照射液の局所注入という治療法の可能性についても *in vivo* study を通じて検討していく。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	服部 憲史
試験担当者	主査 後藤 秀実  柳野 正人  志川 史隆  指導教授 小寺 泰弘 			

(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. プラズマ照射液によるアポトーシス誘導の他の機序について
2. プラズマ照射液の効果持続時間について
3. 細胞株によってプラズマ照射液の感受性に差異を認めるが、その原因について
4. プラズマ照射液の臨床応用について

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、消化器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。