学位報告1－1

別紙1－1

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　　大林友彦

論文題目

Treatment with near-infrared radiation promotes apoptosis in pancreatic cancer cells

（近赤外光照射による治療は膵癌細胞株においてアポトーシスを促進する）

論文審査担当者

主査　委員　名古屋大学教授　長縄慎二

委員　名古屋大学教授　小寺泰弘

委員　名古屋大学教授　秋山真志

指導教授　名古屋大学教授　後藤秀実

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

別紙１－２

今回、915nm の波長の近赤外光照射により、KP4, MIA-PaCa2, PK9 の 3 種類の膵癌細胞株においてアポトーシスを促進することを、TUNEL 法、さらに caspase-3 の活性を評価することで証明した。また、臨床で膵癌に対し頻用される抗癌剤である Gemcitabine と近赤外光照射の併用により、相乗効果を示すことが分かった。近赤外光を照射中の培地の温度変化を測定したが、本研究の最大出力、最長時間である 5 Watt 7 分で 10.8℃の上昇を認めるのみであった。照射は室温 25℃で開始しており、アポトーシスは温度上昇により誘導されたのではないと考えられた。膵癌に直接、近赤外光を照射することは技術的には簡単ではなく、そのためのデバイスを開発することは課題であるが、近赤外光照射による治療の臨床への応用の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．アポトーシスのメカニズムについては、今回の実験系では照射径 1.5mm と非常に狭い範囲であり免疫染色でのみ評価可能であったため、詳細な評価は困難であった。TUNEL 法にて DNA の断片化が確認できたが、アポトーシスの pathway である caspase-3 の活性化も確認されたため、単純な DNA の切断ではなくアポトーシスの pathway を活性化する何らかの機序が考えられた。

2．今回は基礎研究のみの結果であるが、人体での近赤外光の到達深度は 5mm 程度であり、実際に臨床で深部の臓器に照射するためには、そこまで到達するデバイスを必要とする。膵癌に対しては現在、超音波内視鏡下穿刺吸引法という経内視鏡的に組織を採取する技術が保険適応となっており、その手技を応用して直接腫瘍を穿刺することによる照射を想定している。

3．今回の実験で得られた近赤外光の照射出力、時間については、単層で播種した細胞株へ照射した条件であり、アポトーシスは近赤外光が細胞を通過したことで生じた現象と考えらえた。しかし、人体への照射では細胞が重層になっているため、近赤外光が何層もの細胞を通過する際に吸収されることが想定され、実際に人体に照射する場合は条件が異なる可能性がある。Gemcitabine の濃度については、実臨床で使用される投与量、血中濃度と今回の投与濃度との整合性は不明であるが、細胞株に対して Gemcitabine を使用した既報と同等の濃度での使用であり、妥当な濃度であると考える。

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	※甲第　　　　　号	氏　名　　大 林 友 彦
試 験 担 当 者	主　査　長縄慎二　小寺泰弘　秋山真志 指導教授　後藤秀実	

（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．アポトーシスのメカニズムについて

２．実臨床での膵癌への照射方法について

３．近赤外光の出力や抗癌剤の濃度などの条件の実臨床との整合性について

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、消化器内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。