

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 佐藤 雄介

論 文 題 目


Effect of Plasma-Activated Lactated Ringer's Solution on Pancreatic  
Cancer Cells In Vitro and In Vivo

(In vitro 及び in vivo における膵癌細胞に対する Plasma-Activated  
Lactated Ringer's Solution の効果)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

中村 栄男 

名古屋大学教授

委員

吉川 史隆 

名古屋大学特命教授

指導教員

小沢 聖彦 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





今回、乳酸リンゲル液にプラズマ照射した plasma activated lactated Ringer' s solution (PAL)を作成し、in vitro 及び in vivo にて腓癌細胞に対する抗腫瘍効果が確認された。In vitro では強度依存性に腓癌細胞に対する抗腫瘍効果を認め、apoptosis が誘導されていることが確認された。また、PAL に暴露された腫瘍細胞へは ROS が取り込まれ、ROS の scavenger である N-acetyl cysteine (NAC)の併用により抗腫瘍効果が阻害されたことから、ROS が関与していることが示唆された。また adhesion assay では ROS が細胞の接着能にも影響を及ぼすことが示された。マウス腹膜播種モデルにおいては PAL の腹腔内投与により腹膜播種形成の抑制効果を認め、有害事象は特に認めないことが確認された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 溶液にプラズマを照射することで様々な物質が溶液内に発生する。特に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が主要な働きをしていると考えられているが、その他の活性酸素種も発生し、元の溶液の組成により発生する活性酸素種は様々であることが知られている。これまでの報告では乳酸リンゲルや酢酸リンゲルなどアセチル基を含む溶液で抗腫瘍効果が高いことが報告されており、今回の実験では乳酸リンゲル液を使用した。
2. 生体内のカタラーゼなど抗酸化酵素により、酸化作用は減弱する可能性がある。細胞株においては、カタラーゼや Superoxide dismutase (SOD)の存在下で抗腫瘍効果が減弱されることが報告されている。一方で、細胞株ごとのカタラーゼや SOD など抗酸化酵素の発現状況と細胞株ごとの PAL に対する感受性に相関は見られなかった。生体内でどの程度 PAL の効果が維持されるかについては今後の検討が必要であると考えられる。
3. これまでプラズマ活性溶液を人体に投与した報告はなく不明な点はあるが、正常細胞はプラズマに対する感受性が低いことが知られている。また、プラズマによる細胞死はアポトーシスであり、強い炎症はきたさないと考えられる。
4. 現状の使用法としては術中の腹腔内洗浄を想定している。培養細胞を用いた検討では、2 時間 PAL を作用させて抗腫瘍効果を検討しているが、adhesion assay では 10 分間の暴露でも細胞の接着能に影響を及ぼすことが示されており、比較的短時間の暴露でも作用が得られるのではないかと考えている。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	佐藤雄介
試験担当者	主査	柳野 正人 	副査 <sub>1</sub>	中村 孝男 
	副査 <sub>2</sub>	吉川 史隆 	指導教員	小沢 聖彦 
(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"> <li>1. プラズマ溶液に生理食塩水を用いた場合について</li> <li>2. 生体内のカタラーゼが及ぼす影響について</li> <li>3. 人へ投与した場合の副作用について</li> <li>4. 人へ腹腔内投与する場合の暴露時間について</li> </ol> <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、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。</p>				