

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D730	氏名	松岡 祐貴
論文題目	Hyperthermic Therapy Using Warm Sterile Water Enhances Cytocidal Effects on Bladder Cancer Cells		
<p>(論文要旨)</p> <p>膀胱癌は筋層浸潤の有無で大別される。約4分の3を占める筋層非浸潤性膀胱癌は標準治療である経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行しても約50%の症例で膀胱内再発がみられる。したがって、筋層非浸潤性膀胱癌の再発を予防することが膀胱癌治療上の重要課題である。現在、再発予防として経尿道的膀胱腫瘍切除術後の膀胱内注入療法が行われており、臨床および病理学的特徴で分類されたリスク群によって使用される薬剤が決定される。標準的な治療薬としては抗癌剤とBCGが用いられている。しかし、抗癌剤注入は、再発リスクが低い症例に効果が限定している。BCG膀胱療法は再発効果が抗癌剤より優れるが、副作用の発現頻度が高く、完遂できない例も多い。つまり、膀胱癌の再発予防において高い有効性と安全性を兼ね備えた治療方法は確立していない。そのため、新たな治療戦略が強く求められている。</p> <p>蒸留水の抗腫瘍効果は大腸癌や肝細胞癌で示され、腹膜播種再発予防を目的とした腹腔内洗浄で臨床応用されている。しかし、膀胱癌に対する抗腫瘍効果のevidenceは存在せず、臨床応用には至っていない。我々はこれまでにヒト膀胱癌細胞株を用いて蒸留水の抗腫瘍効果を検討し、hypotonic shockによる細胞障害作用を起こすことを報告した。しかし同時に蒸留水に対して耐性を示す膀胱癌細胞株が存在することが明らかとなり、臨床応用にむけての課題と考えられた。近年、癌治療において温熱療法が注目されているが、膀胱癌でも抗癌剤を加温して膀胱内に注入すると抗腫瘍効果が増強することが報告されている。そこで我々は蒸留水を加温することでその抗腫瘍効果が増強するとの仮説を基に検討を行った。</p> <p>まず、我々は蒸留水に耐性を示す膀胱癌細胞株の存在を再確認するために37℃蒸留水を用いた検討を行った。4種類の膀胱癌細胞株 (T24, RT4, J82, RT112) を使用し、それらの蒸留水による形態学的変化を光学顕微鏡でリアルタイムに観察した。細胞は蒸留水曝露後に膨張し、その後破裂することが観察されたが、T24, RT4, J82では大部分の細胞が5分以内に破裂に至ったのに対し、RT112は10分後でも破裂した細胞は少数であった。また、蒸留水曝露後 (1, 3, 5, 10分) の殺細胞効果をMTTアッセイおよびトリパンブルー染色で検討した結果、RT112に対する殺細胞効果は他の3種類と比較して弱いことが確認された。そこで我々は蒸留水に対し耐性を示すRT112を対象として、加温した蒸留水の抗腫瘍効果を検討した。37℃、40℃、44℃、48℃の蒸留水曝露後のcell viabilityをMTTアッセイで解析した結果、温度上昇に伴って殺細胞効果は増強し、37℃では10分後でも22%の細胞がviableであったのに対し、48℃では1分後にviabilityは0%となった。また、48℃に加温したmediumでは殺細胞効果は認めなかった。</p> <p>本研究では、蒸留水に耐性を示す膀胱癌細胞株対し、加温した蒸留水を用いて殺細胞効果の検討を行った結果、温度上昇に伴い殺細胞効果が増強することが確認された。経尿道的膀胱腫瘍切除術後の膀胱内再発において、切除により生じた浮遊細胞の膀胱粘膜への接着が重要な再発様式となっている。蒸留水の殺細胞効果は低浸透圧溶液が細胞容積を増大させることにより発揮されるため、細胞との接触面積が大きいほど高い効果が期待できる。したがって、浮遊細胞には最も効果的に殺細胞効果が発揮できると考えられ、経尿道的膀胱腫瘍切除術後の膀胱内注入は高い再発予防効果が得られる治療法となる可能性を秘めている。蒸留水を用いた温熱療法は、筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防におい</p>			

て、新たな治療法となる可能性が示唆された。

掲 載 誌 名	Scandinavian Journal of Urology			第 54 卷, 第 1 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2020 年 1 月	出版社 (等) 名	Taylor & Francis Group	
Peer Review	有		無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。