

報告番号

香大医博甲 第 776号

様式107

学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 1 月 15

| | | | | |
|---|--|---------------------------|------------------|-------------------|
| 審査委員 | 主査 | 松田 陽子 | | |
| | 副主査 | 辻 晃仁 | | |
| | 副主査 | 金西 賢治 | | |
| 願出者 | 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 | | | |
| 学位論文の審査結果 | <input checked="" type="radio"/> 合格 | <input type="radio"/> 不合格 | (該当するものを○で囲むこと。) | |
| 〔要旨〕 | | | | |
| 【目的】 | | | | |
| <p>現在までに我々は、蒸留水による低浸透圧性ストレスが膀胱癌細胞の細胞容積を増大させ、細胞膜障害から細胞破裂に繋がり、最終的に殺細胞性効果を発揮することを明らかにした。しかし膀胱癌細胞株ごとに蒸留水に対する反応が異なっており、耐性株に対する対応が必要となっている。今回、蒸留水の殺細胞効果をヒト膀胱癌細胞株で再検証するとともに、温蒸留水の有効性を検討した。</p> | | | | |
| 【方法】 | | | | |
| <p>4種類ヒト膀胱癌細胞株(T24、RT4、J82、RT112)を対象とし、蒸留水処理による経時的な形態学的変化をラブセルイメージングで解析した。蒸留水で1、3、5、および10分間処理した細胞の膜傷害の有無をトリパンブルー染色で評価するとともに24時間の再培養後にMTTアッセイを用いて細胞の増殖活性を解析した。さらに48℃まで加温した蒸留水処理による細胞膜障害をトリパンブルー染色で評価解析した。</p> | | | | |
| 【結果】 | | | | |
| <p>すべての細胞株で経時的な細胞容積の増大と破裂細胞の増加が観察されたがRT112細胞と比較してT24、RT4、J82細胞でより顕著であった。蒸留水処理によって細胞膜に傷害を受けた細胞の割合は経時的に増加し、10分間でT24細胞が98.3%、RT4細胞96.5%、J82細胞95%に達したが、RT112細胞は78%にとどまった。蒸留水による細胞増殖活性の低下率は、10分間の処理でT24細胞93.4%、RT4細胞99.2%、J82細胞96.4%に達したが、RT112細胞は79.8%であった。RT112細胞に対し40℃、44℃、48℃に加温した蒸留水処理で細胞膜に傷害を受けた細胞の割合は温度上昇に伴い増加し、48℃</p> | | | | |

では1分間で100%に達した。

【結論】

本研究により、熱刺激は蒸留水に耐性を示す膀胱癌細胞に対する殺細胞効果を増強することが明らかとなった。

本研究は膀胱癌細胞に対する温蒸留水の殺細胞効果を調べた研究である。常温蒸留水に対して耐性を示す膀胱癌細胞に対して、蒸留水を加温することでその殺細胞効果が増強することを示したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は筋層非浸潤性膀胱癌の再発予防を目的とした新たな膀胱内注入療法において基盤的データとなるもので、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. RT112が蒸留水に対して耐性を示すメカニズムはどのようなものを想定しているか？
2. 臨床で使用する場合、加温蒸留水の安全性については問題ないか？
3. 臨床で使用する場合、注入時間はどのくらいに設定するか？
4. 正常細胞に対する曝露実験は行っているか？
5. 臨床における設定温度は何度か？48°Cまで検討を行った理由は？
6. 実験環境により温度が変化すると思われるが、温度はどのように維持したか？
7. 常温蒸留水でもよい効果が得られた細胞に対しても加温が必要か？
8. 抗腫瘍メカニズムにおいて温度上昇の要素が大きいなら加温した生理食塩水でもよいか？
9. 臨床試験において適切なエンドポイントは？
10. コントロール群のmedium温度は？
11. 蒸留水曝露中、温度以外の設定（CO₂濃度など）はどのように設定したか？
12. 形態学的変化において、RT112とJ82はもともとの細胞の形態が異なるように感じたが、その差と蒸留水の効果の差に関連はあるか？
13. 既存の膀胱内注入療法に使用されている薬剤（抗癌剤、BCG）との併用は考えているか？
14. BCG膀胱内注入療法はどのようなタイミングで行っているか？
15. 臨床試験前にはin vivoでの検討が必要ではないか？
16. 臨床試験での注入温度、時間設定は？
17. 持続還流がより効果的ではないか？

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

| | | | |
|----------------|---------------------------------|---------|------------------------|
| 掲載誌名 | Scandinavian Journal of Urology | | 第 54 巻, 第 1 号 |
| (公表予定) 掲載年月 | 2020 年 1 月 | 出版社(等)名 | Taylor & Francis Group |

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。