

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	宮内 勇貴
審査委員	主査 高田 泰次 副査 薬師神 芳洋 副査 津田 孝治 副査 阿部 雅則 副査 日野 聡史

論文名 腎癌に対する加熱による腫瘍縮小効果の検討

審査結果の要旨 (2,000字以内)

(標準書式：日本工業規格A4，11ポイント1行42字，1ページ40行)

本論文の要旨を以下に記す。

### 【目的】

小径腎癌の治療において、低侵襲な治療としてラジオ波熱凝固術(RFA)の有効性が報告されている。RFAは通常100℃の熱凝固による組織壊死を来すが、周囲臓器への熱伝播の影響で合併症も報告されている。本研究では、より低温の加熱による腫瘍縮小効果を検討するため、マウスを用いた *in vivo* 実験を行った。

### 【方法】

4週齢の雌性BALB/c-nu系ヌードマウスの背部皮下にヒト腎癌樹立細胞株であるCaki-1を移植し、腫瘍の増大を待って加熱実験を行った。加熱は研究用焼却治療器と加熱針を用い、45℃、55℃、65℃で5分ないし10分間行った(各群5腫瘍)。加熱後1、2、4、7、14、21、28日目まで経時的に腫瘍体積を測定した。また別の実験群では1、2、4、7日目に犠死後に腫瘍摘出し、組織学的検討(NADPH染色、HE染色、*in situ*細胞死検出キットによるapoptosis染色、CD45抗体による免疫染色)を行った。

### 【結果】

1) 針を刺入しただけの非加熱群の腫瘍体積は漸増し、28日後には穿刺直後の339.6±72.6%となった。それに対し、45℃で加熱した群では、7日目まで腫瘍の増大は抑制されたが、それ以降は速い速度で増大し、28日目には45℃5分の群で154.3±16.2%、45℃10分の群で187.0±51.7%となった。55℃や65℃で加熱した群では、腫瘍は縮小し、65℃10分間加熱群では28日目の腫瘍縮小効果が最大で約14.9±18.7%まで縮小した。

2) 加熱による細胞機能への影響を見るためNADPH染色によりその発現を検討したところ、45℃加熱群ではほとんど影響を認めなかったが、55℃及び65℃加熱群では温度1日目からNADPH陰性の細胞機能低下領域の面積が増加しその後面積は減少した。apoptosis染色では55℃、65℃加熱群において腫瘍の周辺部にfocalにapoptosisが見られたが、対照群と比較して有意な増加を認めなかった。HE染色によるnecrosisの評価およびCD45抗体免疫染色による炎症細胞

浸潤の検出では、45℃加熱群で4日目から炎症細胞浸潤が見られその後狭い範囲の necrosis を認めたのに対して、55℃および65℃加熱群ではより早期に炎症細胞浸潤が見られ、necrosis もより広範囲であった。

**【結論】**

ヒト腎癌組織において、現在臨床で使用されている RFA よりも、より低温での加熱操作により腫瘍縮小効果を認めた。これには加熱による直接的な凝固壊死だけでなく、二次的に局所に浸潤した炎症細胞が腫瘍縮小効果に関連していることが考えられた。より低温の加熱による合併症の少ない局所治療法の開発につながる可能性が示唆された。

本論文の公開審査会は平成28年1月13日に実施された。申請者はまず、英語にて本論文の内容ならびに研究意義について明解な発表を行った。審査委員からは1) 実験におけるサンプル数や測定値のばらつきなど統計学的方法について、2) 使用したヒト腎癌細胞株の特徴について、3) 今回の加熱により上昇する腫瘍内の温度分布はどのようなものか、4) ノードマウスにおける CD45 陽性細胞は何を意味しているのか、リンパ球なのかマクロファージなのか、5) 組織学的な変化の経時的な評価は行われたのか、6) アポトーシスの関与はどの程度なのか、などに関する質問があり、それらすべてに対して的確に回答した。さらに本研究の臨床的意義や今後の発展性について明確な考えを示した。

以上から審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文を学位授与に値すると判断した。