HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵癌腹膜播種病変における光線力学診断に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	齋藤, 崇宏
Description	配架番号：2818
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15689号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91344
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Takahiro_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　齋藤　崇宏

	主査	教授	谷口　浩二
審査担当者	副査	准教授	本間　重紀
	副査	准教授	加藤　徳雄

学 位 論 文 題 名

膵癌腹膜播種病変における光線力学診断に関する研究
(Studies for photodynamic diagnosis of peritoneal dissemination in pancreatic cancer)

本研究は、膵癌の腹膜転移病変の術中検査において光線力学的診断を応用した腹腔鏡下スペクトル解析を行い、腹膜病変の診断精度の向上を目指したものである。今回の研究において、マウスモデルにおける腹腔鏡下スペクトル解析および臨床における腹膜外スペクトル解析を用いた光線力学的診断を行った結果、膵癌の腹膜転移病変を光線力学的診断を応用した腹腔鏡下スペクトル解析により高感度で診断できる可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の本間重紀准教授から他の癌種の細胞株を用いなかった理由について質問があり、申請者は臨床的に腹膜播種が最も問題となっている膵癌に着目したこと、共同研究者である千歳科学技術大学の先行研究では大腸癌リンパ節転移モデルを作製して波長を捉えることができていると回答した。また、ネガティブコントロールを用いたかどうかについて質問があり、申請者は細胞レベルでは正常細胞を用いなかったが、マウスに対する腹腔鏡検査では正常腹膜や大腸、小腸、肝臓などのデータを確認しており、今回の臨床研究では摘出標本に対する検査であるため正常組織を取り出すことは難しかったと回答した。さらに、マウスで偽陽性が多く出ていることや、臨床でも抗癌剤使用後の症例で同様の結果が出ていることから、偽陽性例に着目することで原因の解明に近づくのではないかとの質問があり、申請者は今後検討したいと回答した。続いて、臨床面では計測条件を保つ工夫はあるのか、また数値化できるのかに関して質問があり、申請者は臨床応用の課題として距離を補正するプログラムの導入が必要であること、また数値の計測が可能であるが正常臓器をリファレンスにして相対値として表す工夫や、最大値を視覚のみではなく音に変換するなど術中に複数の画面を参照せずとも手術が進められる工夫が今後必要であると回答した。

次に副査の加藤徳雄准教授からは偽陽性の原因は基礎実験や動物実験などで解明されているのかとの質問があり、申請者は 5-ALA 診断は完全に癌特異的ではなく細胞内に取り込まれた 5-ALA が PpIX に代謝され長時間細胞内に貯留する組織を判別するため、ポルフィリン代謝過程で PpIX が貯留する組織は蛍光が観察されるが、基礎実験では代謝異常の系での研究があること、実臨床では正常のリンパ濾胞や化学療法・放射線治療後の炎症組織でも偽陽性の報告が多いことから、それらが偽陽性の原因となり得ると回答した。また、マウスの研究でスペクトル診断陽性病変の肉眼診断との関係についての質問があり、申請者は肉眼診断で転移を疑ったものはほぼ全てが強度は弱いながらも 2 相性の波長を呈し、陽性と診断できた、逆の病変はほぼ認めなかったと回答した。続いて、全てをスペクトル診断のカットオフ値のみで判断すると見落とし病変が発生することはないかとの質問があり、申請者はその可能性があるため脳外科の臨床では SP は診断の補助として使用されており、消化器外科領域でも補助的な使用が中心になると回答した。さらに、今後は医療機器としての承認を目指しているのかとの質問があり、申請者は膵癌に対する 5-ALA 使用の承認と患者の血中に投与可能な薬剤としての承認と 2 段階が必要なため容易でないことを述べ、消化器外科領域では臨床使用可能な ICG 測定の機器として、または 5-ALA が使用可能な泌尿器科領域の機器として承認を目指したいと回答した。

最後に主査の谷口浩二教授より 5-ALA の代謝の経路での Warburg 効果について説明を求められ、申請者は腫瘍学における Warburg 効果は悪性腫瘍細胞内では好気環境の元でも解糖系でエネルギーを使用していることとのみ回答したが、十分な回答ではなかった。また、細胞の波長を検出する際に接着状態で検査をしなかった理由について質問があり、申請者は既存の計測器が未接着の細胞の測定するものであり、接着状態での計測の発想がなく検討しなかったと回答した。さらに、実臨床で自家蛍光ではない偽陽性病変が存在するのであれば、基礎的研究として線維芽細胞などを用いることでその原因究明が行えたのではないかと指摘があり、申請者は偽陽性のメカニズムについてより基礎的な研究を今後検討したいと回答した。続いて、偽陽性の問題点があるのであれば、基礎研究が進んでいる他の試薬の使用や新たな蛍光物質を見いだす方法に関しての質問があり、申請者は本研究では臨床応用や橋渡し研究に重きをおいて研究を始めたため実臨床で投与可能な物質を用いたが、今後は癌特異度の高い新たな物質に関しても研究も行なっていきたいと回答した。

この論文は、腹腔鏡下スペクトル解析を用いた術中の光線力学的診断を行った点において評価され、今後、腹膜転移病変の術中診断の精度向上に寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。