

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Liposome-Encapsulated Hemoglobin Improves Tumor Oxygenation As Detected by Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Colon Carcinoma in Mice」
(リポソーム封入ヘモグロビン(LEH)による腫瘍の酸素化の研究
-近赤外分光法(NIRS)を用いたマウス結腸癌における検討-)

学位申請者 川口 文男

本論文は、動物モデルを用いて、人工酸素運搬体としてのリポソーム封入ヘモグロビンの静脈内投与時の主要組織、健常組織における組織内酸素濃度変化を計測し、局所的酸素濃度増加時の抗腫瘍療法の増強効果のメカニズムの解明への寄与を目指した英文論文（Liposome-Encapsulated Hemoglobin Improves Tumor Oxygenation As Detected by Near-Infrared Spectroscopy in Colon Carcinoma in Mice）を主体として内容を拡充させた学位申請論文である。過去に用いられた電極法では細胞または細胞周囲の狭い環境においてのみ計測可能であった酸素濃度を、組織における酸素濃度に拡充した工学技術に基づく意欲的研究である。

申請者は 1974 年に東京工業大学理学部応用物理学科を卒業し、日立製作所中央研究所に勤務した。同研究所および日立メディコ研究所にて近赤外光を用いて脳表面から脳局所機能予測を可能とする光トポグラフィー装置の開発に寄与した。光トポグラフィーの方法では体表面から深度数ミリメートルの組織局所におけるヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン量の計測が可能である。そこで、局所酸素濃度との関連が知られる放射線療法、抗がん剤療法の悪性腫瘍治療効果と局所酸素濃度の関連の解明を目指して本学位申請研究を行なった。

- ① 本研究は、マウスを用いた動脈モデルである。大腸ガン細胞移植部位と非移植部位（健常部位）の組織内ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン量を光トポグラフィー法にて計測した。本研究について以下の質疑が行われた。
 - i) 悪性腫瘍に対してリポソーム封入ヘモグロビンを投与すると、放射線療法、抗がん剤の効果が増強するとの過去の研究を踏まえて本研究を施行したとのことであるが、数日以上の間経過の中で評価される悪性腫瘍に対する放射線療法、抗がん剤の作用増強効果と本研究にて計測された、リポソーム封入ヘモグロビン投与後数分の範囲における腫瘍、非腫瘍組織内酸素濃度変化の間には直接的関係がないのではないかと？
 - ii) 主要組織内の酸素濃度上昇時に放射線療法の有効性が増強するメカニズムはどのように考えられるか？
 - iii) 本研究はリポソーム封入ヘモグロビン投与後の組織酸素濃度の上昇のみを対象とした研究であり、悪性腫瘍に対する治療効果の改善の有無は本研究の範囲ではないのではないかと？
 - iv) 今回使用された近赤外線による組織酸素濃度の非侵襲的計測法を、今回の研究の対象よりも長時間の酸素濃度変化の計測に発展できるのではないかと？
 - v) 計測された腫瘍組織におけるヘモグロビンの増加は血流の増加を反映しているのか、組織内の血液密度の増加を反映しているのか？
 - vi) 病理学的検討との対応関係は明確ではないのではないかと？

- ② さらに本研究に用いられた悪性腫瘍が大腸ガンモデルであることに対して。
- i) 過去の研究では肺がんにおける人工酸素運搬体使用時の転移抑制効果は確認されているが、今回あえて大腸ガン細胞モデルを用いた理由は何か？
 - ii) 本研究にて示された大腸がん組織における酸素濃度の増加は他の細胞種では異なる結果になる可能性があるのではないか？
- ③ 本研究において、近赤外線を用いた組織内酸素濃度予測法を応用して人工酸素運搬体投与時の組織内酸素濃度の増加効果の健全組織と悪性腫瘍組織における差異を示した。しかし、組織内酸素濃度増加が腫瘍細胞増殖、転移などにおよぼす効果のメカニズムについて踏み込んだ説明はなされなかった。そこで、過去に報告された放射線療法、化学療法の増強効果と組織内酸素濃度の増加の関係のメカニズムについて踏み込んだ議論がなされた。腫瘍内血管増加の有無、酸化ストレス刺激の寄与の有無などメカニズムに踏み込んだ質問がなされた。
- ④ 人工酸素運搬体の悪性腫瘍治療改善効果について論じた。本研究は動物実験であるが、人工酸素運搬体は日常臨床においては使用されていない。実臨床において人工酸素運搬体を使用されていない理由について質問がなされた。リポソームによる免疫原性、毒性などについても質問された。

上記の多岐にわたる質問に対して、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、これまでの医療機器開発企業における経験と知識とを駆使して十分な議論を行い、自身の今回の研究の限界と今後の研究の継続の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、申請者が近赤外線を用いた組織酸素濃度予測技術のみならず、悪性腫瘍、その治療における問題点などの医学的課題についても十分な知識を有し、今後の研究の発展が期待できると判断された。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 川口 文男は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	後藤 信哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	川口 章	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	瀧澤 俊也	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	貞廣 莊太郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	國枝 悦夫	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）