

論文内容要旨

Differences in the Electric Potential of Pancreatic Head Cancer Tissues

(膵頭部癌における電位の変化についての検討)

Hiroshima Journal of Medical Sciences, in press.

主指導教員：檜山 英三教授

(自然科学研究支援開発センター 生命科学)

副指導教員：村上 義昭 教授

(広島大学病院)

副指導教員：外丸 祐介教授

(自然科学研究支援開発センター 生命科学)

石瓶 聡一

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【目的】

癌の電氣的性質に関しては、子宮頸癌において腫瘍組織と正常組織の間に電位差があるという報告や、皮膚の基底細胞癌は正常組織に比べて電位が高くなるという報告がなされ、また、癌細胞は正常細胞に比べて誘電率が高いという報告がなされている。そこで、本研究では、悪性度が高い膵頭部がんに着目して、癌組織と周囲の非がん組織との間にどのような電位差が存在するかについて測定し、組織型や切除前治療による変化について検討した。

【方法】

腫瘍の電氣的性質を調べるために、インフォームドコンセントにて同意が得られた、2018年8月から2021年4月までに手術的に摘出された膵頭部がん症例49例を対象とした。対象症例の内訳は、浸潤性膵管癌（PIDC:pancreatic invasive ductal carcinoma）30例で、このうち術前無治療が10例、化学療法後の摘出例が20例、その他の膵臓癌7例（膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN：intraductal papillary mucinous neoplasm）4例、神経内分泌腫瘍（NEN：neuroendocrine neoplasm）2例、充実性偽乳頭状腫瘍（SPN:solid pseudopapillary neoplasm）1例）、さらに、十二指腸乳頭部がん（Vater腺癌）3例、乳頭部管状腺腫1例、肝外胆管癌の8例の合計49例であった。患者の平均年齢は、69.1歳（中央値69歳、35~90歳）、男女比は、29対20であった。これらの膵頭部癌に対して、病理医が割を入れた直後の腫瘍が露出した断面に対して、癌と癌、癌と非がん部組織、非がん部組織と非がん部常組織の間の電位差を1cm間隔で、digital multimeter（デジタルマルチメーター）を用いて、腫瘍の中心の方に赤電極（陽電極）、周辺の非がん組織の方向に黒電極（負電極）が接触するよう測定した。また、膵がん症例10例について癌組織と非癌部組織のPHを、卓上型PH測定器を使って測定した。患者の平均年齢は、69.1歳（中央値69歳、35~90歳）、男女比は、29対20であった。全ての標本はH-E染色によって組織学的に診断され、化学療法後の摘出標本では、腫瘍壊死率を評価した。統計学で、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

結果として、術前無治療の浸潤性膵管癌（PIDC）10例では癌部と非癌部の間の電位差は 56.24 ± 29.46 mVであった。これは他の化学療法をしていない膵臓癌（IPMN, NEN, SPN）や乳頭部腫瘍、胆管癌における癌部と非癌部間の電位差 8.11 ± 32.9 mVと比較して有意に高かった（ $P = 0.0006$ ）。10例の浸潤性膵管癌（PIDC）において、癌部と癌部、癌部と非癌部、非癌部と非癌部の電位差を測定したところ、癌部と非癌部間の電位差が最も高く、癌部が非癌部に比べ電位が高かった。また、9例の浸潤性膵管癌の組織のPH（6.73-7.85, 平均6.98）は非癌部組織のPH（7.21-7.98 平均7.54）より優位に低くなり（ $P = 0.011$ ）、非癌部に比べて癌部のPHが低値なほど、癌部の電位が高くなった（ $\gamma = -0.871$, $P = 0.011$ ）。また、浸潤性膵管癌（PIDC）において、術前化学療法による病理組織での腫瘍の消失率と、癌部と非癌部間の電位差の関係を調べたところ、消失率が高い症例は、電位差は有意に小さくなった（ $\gamma = -0.524$, $P = 0.036$, $n = 28$ ）。一方、術前に化学療法がなされていない浸潤性膵管癌（PIDC）において、腫瘍の長径と、癌部と非癌部の電位差の関係を調べると、腫瘍の長径が大きいほど、電位差が有意に大きくなった（ $\gamma =$

0.545, P = 0.009, n = 10)。

【考察】

浸潤性膵管癌 (PIDC)では、癌部が非癌部より電位が高く、これは、膵管癌細胞の活発な好氣的解糖による Warburg 効果により、がん細胞の乳酸濃度が高くなることで、PH が非癌部に比べて癌部では低くなり、PH と電位の関係を示している Nernst の式が近似的に成立して、癌部の電位が、非癌部に比べて高くなると考えられた。これにより、腫瘍が増大し腫瘍径が大きくなると電位がさらに高くなり、一方で化学療法により、腫瘍組織内の癌細胞が減少するにつれ、癌部と非癌部の間の電位差が小さくなると考えられた。他の膵臓癌や胆管癌において癌部と非癌部の間の電位差が高くなかったことは、これらの癌細胞では好氣的解糖が活発でなく乳酸産生量が少ないためにと考えられた。以上から、悪性度が高いとされる浸潤性膵管癌 (PIDC)において、腫瘍が増大するにつれ癌部と非癌部の間の電位差が大きくなり、治療による細胞の減少に伴い電位差が減少することから、癌部と非癌部の電位差の測定は、活発に代謝している viable な膵管癌細胞の評価とともに、術前化学療法の有効性を評価する指標となることが示唆された。