

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	石瓶 聡一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	伊 藤 公 訓	印
審査委員	教授	橋 本 浩 一	
審査委員	准教授	小 林 剛	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>癌の電気的性質に関しては、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癌に着目して、癌組織と周囲の非癌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。</p> <p>腫瘍の電気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癌症例 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、十二指腸乳頭部癌（Vater 腺癌）3 例、乳頭部管状腺腫 1 例、肝外胆管癌 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割面に対して、癌と癌、癌と非癌組織、非癌組織と非癌組織の間の電位差を 1 cm 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）、周辺の非癌組織の方向に黒電極（負電極）が接触するように測定した。また、膵癌症例 9 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。</p>			

全ての標本はHE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。Student t 検定または Spearman の順位相関により統計検定を行い、統計学的に  $P < 0.05$  を有意とした。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  $56.24 \pm 29.46$  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  $8.11 \pm 32.9$  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、癌部と非癌部の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) より有意に低くなり ( $P=0.011$ )、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、癌部と非癌部の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 ( $\gamma = 0.545, P=0.009, n=10$ )。

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、癌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と考えられた。

以上の結果から、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、viable な膵管癌細胞の存在評価とともに、術前化学療法の有効性を評価する指標となりうることを示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。