

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博（歯）乙第 77 号	氏名	中村 修二
論文審査担当者	主査教員	井口 次夫	
	副査教員	根本 孝幸	
	副査教員	中山 浩次	
<p>・ 論文審査の要旨</p> <p>中村修二は昭和 63 年 3 月に長崎大学を卒業し、歯科医師国家試験に合格した。平成 9 年 10 月より長崎大学研究生（歯学部口腔外科学第 2 講座）として研究に従事、平成 15 年 9 月 12 日、学位論文の基礎となる研究要旨及び経過を「光化学治療と免疫賦活剤との併用効果に関する研究」の演題にて歯学研究科学位申請委員会主催の研究経過報告会において発表した。</p> <p>学位論文の主論文として、” Experimental Study of Photofrin-mediated Photodynamic Therapy Combined with Sizofiran “ (J. Jpn. Soc. Laser Dent. 16 : 2-9, 2005) を歯学研究科長に提出し、歯学研究科に博士（歯学）の学位申請を行った。歯学研究科教授会は、これを定例委員会で付議し、論文の要旨ならびに申請の資格等を検討した結果、受理して差し支えないものと認めたので、上記 3 名の審査委員を選定した。3 名の審査委員は共同で論文の内容を慎重に審査し、平成 17 年 6 月 29 日申請者から研究内容の報告を受けた後、試問を行い、論文審査結果及び最終試験の結果を平成 17 年 7 月 20 日の歯学研究科教授会で報告した。</p> <p>主論文の内容は以下の通りである。</p> <p>光化学治療 (Photodynamic therapy:以下 PDT と略す) は悪性腫瘍の治療方法のひとつであり、表在性の病変や初期の病変に対して優れた効果が報告されている。しかし、大きな腫瘍、浸潤傾向の強い腫瘍には効果がない。そのため、PDT の抗腫瘍効果を増強させるには他の方法との併用が必要と考えられる。</p>			

免疫賦活剤の Sizofiran (以下 SPG と略す) は、担子菌スエヒロタケの菌子体が培養ろ液中に産生する多糖体より製造される、抗腫瘍多糖体で、宿主の腫瘍に対する抵抗性を高めることにより抗腫瘍効果を発揮する。SPG 単独投与でも、また、放射線、化学療法と併用しても、腫瘍増殖抑制、延命効果等が報告されている。この SPG の免疫賦活効果に注目し、PDT と SPG を併用すると PDT の抗腫瘍効果が増強されるか、検討を行った。

最初に、照射エネルギー量を変化させた場合、PDT 単独での抗腫瘍効果について検討を行った。実験には C3H マウス可移植性 NR-S1 扁平上皮癌を用い、感光色素はフォトフリンを使用した。励起光源には Nd:YAG レーザー励起色素レーザーを使用した。実験群は 1 群 4 匹とし、control と PDT 群を設定した。PDT 群はレーザーの照射エネルギー量によって更に 90J、180J、270J、360J の 4 群を設定した。腫瘍移植後 10 日目にフォトフリンを投与し、24 時間後にレーザー照射を行った。各実験群ともに腫瘍移植後 12 日目にマウスを屠殺・腫瘍を切除、標本を作成し腫瘍増殖率の計測、壊死面積の計測及び CD45 陽性細胞数の計測を行い検討した。

その結果、PDT 単独では、腫瘍増殖率、壊死面積ともに、270J 照射群および 360J 照射群で他の全ての群に対し有意差が認められた。また CD45 陽性細胞数も eed に比例して増加を認めた。この結果から、PDT の抗腫瘍効果は eed に依存して増加すると考えられた。しかし 270J 照射群と 360J 照射群間には有意差が認められなかったことから、実験 2 では、270J 照射群のレーザー照射条件を採用した。

次に実験 2 として、実験 1 で得られた条件下での PDT の抗腫瘍効果が SPG との併用によって増強されるか、またその効果が増強されるなら SPG 投与と PDT の間に併用順序があるか検討を行った。実験群は 1 群 5 匹とし、5 群を設定した。Control 群は、薬物投与、レーザー照射ともになしとした。SPG のみの群は、SPG 投与のみとした。PDT のみの群は、PDT のみとした。SPG+PDT 群は、SPG 先行投与後、PDT を行った。PDT+SPG 群は、PDT 後、SPG を投与した。SPG の投与は、SPG のみおよび SPG+PDT 群では腫瘍移植翌日から腫瘍移植後 10 日目まで連続 10 日間筋肉内投与を行った。PDT+SPG 群では PDT 翌日から、その後 10 日間筋肉内投与を行った。評価は 1. 各群の生存期間を計測し、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成 2. 腫瘍移植後 22 日目での腫瘍壊死面積および腫瘍内 CD45 陽性細胞数の計測 3. 腫瘍移植後 22 日目の腫瘍内に浸潤するリンパ球数の計測 4. 腫瘍移植後 22 日目での TUNEL 陽性細胞数の計測 について行った。その結果、生存期間は、各群間に有意差は認められなかったが、壊死面積の割合、CD45 陽性細胞数、腫瘍内浸潤リンパ球数、および TUNEL-LI は、PDT+SPG 群において他の全ての群より有意に増加を認めた。また、TUNEL-LI と腫瘍内浸潤リンパ球数間には、有意な相関が認められた。

本実験の結果からは、PDT 単独の抗腫瘍効果は、限定的ながら、eed 依存性であることがわかった。そして、PDT の効果をさらに増強させるためには、eed を増加させる

のではなく、何らかの併用療法が必要であると考えた。そこで PDT に SPG を併用した場合、PDT 単独あるいは SPG 単独の場合と比較して腫瘍壊死面積、CD45 陽性細胞数、TUNEL-LI および腫瘍内浸潤リンパ球数は増加した。特に PDT 後に SPG を投与した場合、腫瘍壊死面積、CD45 陽性細胞数、TUNEL-LI および腫瘍内浸潤リンパ球数のいずれもが他の条件と比較して有意な増加を示した。これは PDT 後の SPG の併用による効果と考えられた。PDT 後は腫瘍細胞が破壊され、免疫細胞はそれを認識し易い状態にあると思われる。これは、PDT 後に CD45 陽性細胞数が増加することからも示唆される。したがって、このような状況下に SPG を投与すると、より有効な免疫応答が誘導され、抗腫瘍効果が増強されると考えられた。すまわち PDT 後に SPG を投与した場合、CD45 陽性細胞数の有意な増加が認められた。また、TUNEL 陽性細胞数の有意な増加も認められた。これは腫瘍組織内におけるアポトーシス細胞の増加を示していると考えられる。これらのことが、PDT 後に SPG を投与した群の抗腫瘍効果の増強に大きく寄与したものと考える。

上記審査委員会は、本研究で得られた知見が今後の口腔外科臨床の進歩に有用であると評価し、本論分が博士（歯学）の学位論文に値するものと認めた。