

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 大竹 誠

横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻脳神経外科学

### 審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 遠藤 格

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 市川 靖史

副査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 五嶋 良郎

## 博士の学位論文審査結果の要旨

### Hyperthermia and chemotherapy using Fe(Salen) nanoparticles might impact glioblastoma treatment

有機磁性体化合物 Fe(Salen)は、抗がん活性を持ち、なお且つ磁性を持つため、交流磁場をかけることで熱を発生する特徴を持つ。そのため、Fe(Salen)は1剤で「抗がん作用+温熱作用」の2つ効果を同時に期待できる。本研究では、ヒト神経膠芽腫細胞株を対象として、Fe(Salen)の効果を *in vitro*, *in vivo* で検討した。Fe(Salen)は既存の薬剤と比較して、より低濃度で強い抗がん作用を示すだけでなく、温熱作用を加えることで単剤以上の腫瘍縮小効果を認める結果を得ることができた。本結果により、Fe(Salen)を用いた化学温熱療法が、今後の神経膠芽腫治療に寄与する可能性が示唆された。

以上の論文内容の説明がなされた後、以下の質疑応答が行われた。

.....

まず五嶋副査より以下の質問がなされた。

- ① 共同研究者である江口先生の論文や他の関連論文と、本論文の違いは。  
→ 江口先生の論文は薬剤(Fe(Salen))についての構造や磁性に関する論文、佐藤先生の論文は口腔がんに対する静脈投与における Fe(Salen)と温熱の効果を検討した論文である。主に佐藤先生の論文との相違点について、佐藤先生の論文は表在腫瘍である口腔がんに対するドラックデリバリー・薬剤の効果を検討しており、本論文は深部腫瘍である神経膠芽腫に対する局所投与を主体としているところに違いがある。
- ② 温熱の効果が臨床的にどれほど価値あるのか。  
→ 手術後に非侵襲的な治療を行うことが可能である。
- ③ 最終的な *in vivo* の Figure では、Fe(Salen)単独群と Fe(Salen)+交流磁場群では有意差がでなかった。Fe(Salen)による抗がん作用と交流磁場印加による温熱作用の作用機序が異なれば、相互作用が期待できる治療になる。温熱で差が出なかった要因、今後の課題として考えられることは。  
→ すでに Fe(Salen)単独でも十分な抗腫瘍効果が出てしまったため、温熱効果が加わることで腫瘍がより小さくなくても有意差という形で結果を出すことができなかった。現在温度は 43°C が治療効果を得られる最低限の温度と

考えてはいるが、さらに治療至適温度の検討など、いくつかの方向性で検討を進めていきたい。

次に市川副査より以下の質問がなされた。

- ① 細胞内に取り込まれていることは確認できているか。  
→ はい。
- ② どの程度が細胞内に取り込まれるのか、またすべての細胞内に取り込まれるかなどの検討はできているか。  
→ 検討できていないため、今後検討していきたいと思う。
- ③ どのように DNA に障害を与えるかを検討できているか。  
→ 作用機序についてはまだ検討段階であり、プラチナ製剤類似の作用ということしかわかっていないのが現状である。現在作用機序については別途検討を進めており、今後明らかにしていきたいと考えている。
- ④ 脳腫瘍モデルではコントロール群で腫瘍がほとんど大きくなっておらず、臀部腫瘍モデルでも 14 日以降は腫瘍増大が止まっている。これはなぜか。  
→ 脳腫瘍モデルについては、頭蓋内という許容容積に限界があるため、腫瘍の増大が制限されたことが考えられる。臀部腫瘍モデルはそのような限界はないが、腫瘍への血流供給などの要因で一定以上までは大きくなれないのではないかと考えているが詳細な要因を検討できるまでには至っていない。
- ⑤ 磁場をかけるとどのような形で温まっているのか。中心部から温まるのか。  
→ 腫瘍内の各箇所での温度測定はできていない。温度は薬剤を投与した腫瘍の正中部位に温度計先端を留置して測定している。薬剤の細胞内への取り込みの如何に関わらず、薬剤自体が発する熱での温度上昇をみていると思われる。サーモグラフィーでも確認しているが、サーモグラフィーでは中心の温度が最も高く、周辺になるにつれて温度が徐々に低下することが分かっている。これは薬剤濃度の局在による変化を表しているのではないかと考えている。

最後に遠藤主査より以下の質問がなされた。

- ① *In vitro* での検討では、最終の *in vivo* で示したようなコントロール群 vs Fe(Salen)単独群 vs Fe(Salen)+交流磁場群での比較はできているのか。  
→ 交流磁場で温熱を発生させるために必要な Fe(Salen)の濃度は *in vitro* で使用する濃度の 100 倍近く高いものであり、*in vitro* で使用可能な濃度では交流磁場での温度上昇を得ることができず、上記検討は行えなかった。
- ② 最終結果において、Fe(Salen)単独群と Fe(Salen)+交流磁場群の間に差は認めないが、温熱効果はどのあたりに寄与していると考えられるか。  
→ *In vitro* では温熱により Fe(Salen)単独以上の腫瘍細胞殺傷効果を有意に認めており、*in vivo* では Fe(Salen)単独の抗腫瘍効果が強すぎることで有意

差がでなかったことも一因と考えている。今後検討が必要と考えている。

- ③ 温熱治療により熱傷に苦しんでいる患者さんがいる。今回の *in vivo* の検討で、皮膚所見に熱傷などを示唆する所見はみられたか。

→ 交流磁場印加による温熱療法は、交流磁場を与えることによる深部の温度を上昇させる定位的な局所治療であり、薬剤集積部位以外の温度には大きな上昇は認めない。そのため、深部腫瘍に対する治療では皮膚の温度上昇はごく軽度に留まると考えている。また、類似の研究である **Magforce** 治療は今回の研究と同様に、深部腫瘍に対する局所療法の検討であるが、**Phase II study** の結果では皮膚等の合併症についての記載は認められなかった。

- ④ 熱傷の有無について、皮膚の組織所見の変化や蛋白変性についての検討はできているか。

→ 検討できていないため、今後検討していきたいと思う。

- ⑤ 蛋白変性がどの程度の範囲で起こるのか。

→ 今回検討できておらず、今後の課題としていきたい。

以上のように各質問に対して適切な回答が行われた。審査員による協議の結果、本研究は博士号(医学)の授与に値するものと判定された。