

学 位 論 文 要 旨

氏名 高木 英文

題 目 : A study on high temperature hyperthermia in small animals

(小動物における高温温熱療法に関する研究)

論文要旨 :

ワクチン接種が一般的となり、栄養が向上し、環境が改善され、獣医療が発展してきたことでコンパニオンアニマルの寿命が伸びている。その結果、加齢に関連する種々の疾患の発症率がコンパニオンアニマルの間で増加しており、とりわけ癌は重大な問題である。獣医学における癌の標準治療は、ヒト医療と同様、手術、化学療法、放射線療法である。しかし、これらの治療法ですべての動物を治療することは困難である。そのため、新しい治療法を開発する必要がある。温熱療法は、癌の治療法、とりわけ表在性癌の治療法の一つとして以前から確立されている。温熱療法は、単独で用いられることもあれば、放射線や化学療法の補助治療法として用いられることもある。これまでの温熱療法に関する研究では、低温 (42~45°C) の温熱療法と高温 (70°C以上) の温熱療法の 2 つに焦点が絞られていた。我々の知る限り、その中間的な温度 (50~70°C) による温熱療法と抗腫瘍効果との関係について調べた研究はみられない。

第 1 章では、50~70°Cでの温熱療法の効果について神経腫瘍ラットモデルを用い、腫瘍の生長速度および組織病理学的検査を行なった。その結果、60 および 70°C群では、無治療群と比較して、腫瘍の増殖率が有意に抑制された。50°C群では、無治療群と比較して大差がなかった。50、60 および 70°C群では、腫瘍組織中の TUNEL 陽性細胞の数が無治療群と比較して有意に増加した。また 60°C群では、50 および 70°C群と比較して TUNEL 陽性細胞の数が有意に増加した。この知見は、比較的低い温度でもアポトーシスが誘導されることを示している。また神経腫瘍ラットモデルにおいて、50~70°Cの温熱療法を行なうことにより壊死とアポトーシスが誘導されることも明らかとなった。Ki-67 は細胞増殖を示すマーカーであり、細胞分裂の能動期すべてで検出されるが、休止期細胞には存在しない。Ki-67 の発現は、S 期に上昇して有糸分裂期に発現レベルが最大に達する。細胞分裂が終わると、G1 期の細胞では Ki-67 の発現レベルが低下し、その低下は S 期まで続く。Ki-67 の発現は、増殖の程度を判定するのに有用である。Ki-67 陽性領域は 50 および 70°C群では無治療群よりも有意に減少し、また 70°C群では 60°C群より有意に減少した。以上、神経腫瘍ラットモデルを用いた 50、60、および 70°C群の TUNEL 染色、Ki-67 染色および腫瘍増殖速度の結果より、50~70°Cでの温熱療法を行なうことにより、壊死とアポトーシスを誘導されること、60°C以上の温熱療法になると腫瘍の増殖が抑制されることが判明した。

第 2 章では、犬の自然発生腫瘍 3 例における温熱療法の有効性について評価した。治療方法は、全例とも 50~70°Cの温度調節の出来る焼灼針を腫瘍の大きさに合わせて 6~10mm 間隔で刺入し、

(別紙様式第 3 号)

治療した。症例 1 は、右前肢に横紋筋肉腫を発症したパピヨン（メス、18 歳、体重 3.2 k g）であり、温熱療法（45～65℃、10 分間）を第 0 病日（初診時）および第 21 病日の 2 回実施した。第 28 病日には腫瘍は消失した。症例 2 は、肛門周囲に肛門周囲腺癌を発症したゴールデンレトリバー（オス、14 歳、体重 32.7 k g）で、イソフルランの吸入麻酔下で温熱療法（65℃、20 分間）を行なった。その結果、第 21 病日には腫瘍の容積は縮小した。同日に 2 回目の温熱療法を実施したが、第 28 病日に老衰のため死亡した。症例 3 は、右外耳道に耳垢腺癌を発症したイングリッシュ・コッカーズパニエル（オス、13 歳、体重 12.3 kg）で、外科手術後数か月で再発した症例であった。イソフルランの吸入麻酔下で温熱療法（65℃、10 分間）を実施した。第 28 および 78 病日にも同様の温熱療法を実施した結果、腫瘍は消失し、第 133 病日でも再発はみられていない。いずれの症例においても重篤な副作用は確認されなかった。

以上の結果より、温熱療法は重篤な副作用のないシンプルな治療法である。表在性癌の治療に高温温熱療法の有効性があることについては、獣医療では未だ報告例がない。従って、この治療法は、コンパニオンアニマルでの表在性腫瘍の治療において、有用な代替療法となることが期待される。

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	高 木 英 文
審 査 委 員	主 査：山口大学・教授 田 浦 保 穂
	副 査：鳥取大学・教授 岡 本 芳 晴
	副 査：山口大学・教授 中 市 統 三
	副 査：山口大学・准教授 谷 健 二
	副 査：山口大学・准教授 板 本 和 仁
題 目	A study on high temperature hyperthermia in small animals (小動物における高温温熱療法に関する研究)
<p>審査結果の要旨：</p> <p>獣医学における腫瘍の標準治療は、ヒト医療と同様、手術、化学療法、放射線療法である。しかし、これらの治療法ですべての動物を治療することは困難である。そのため、新しい治療法を開発する必要がある。温熱療法は、腫瘍の治療法、とりわけ表在性腫瘍の治療法の一つとして以前から実施されている。温熱療法は、単独で用いられることもあれば、放射線療法や化学療法の補助治療法として用いられることもある。これまでの温熱療法に関する研究では、低温(42~45℃)の温熱療法と高温(70℃以上)の温熱療法の2つに焦点が絞られてきたが、その中間的な温度(50~70℃)による温熱療法と抗腫瘍効果との関係について調べた研究はみられない。</p> <p>第1章では、50~70℃での温熱療法の効果について神経腫瘍ラットモデルを用い、腫瘍の増殖速度および病理組織学的検査を行った。その結果、60および70℃群では、無治療群と比較して、腫瘍の増殖率が有意に抑制された。50℃群では、無治療群と比較して有意差がなかった。50、60および70℃群では、腫瘍組織中のTUNEL陽性細胞の数が無治療群と比較して有意に増加した。また60℃群では、50および70℃群と比較してTUNEL陽性細胞の数が有意に増加した。この知見は、比較的低い温度でもアポトーシスが誘導されることを示している。また神経腫瘍ラットモデルにおいて、50~70℃の温熱療法を行うことにより壊死とアポトーシスが誘導されることも明らかとなった。</p> <p>Ki-67は細胞増殖を示すマーカーであり、細胞分裂の能動期すべてで検出されるが、休止期細胞には存在しない。Ki-67の発現は、S期に上昇して有糸分裂期に発現レベルが最大に達する。細胞分裂が終ると、G1期の細胞ではKi-67の発現レベルが低下し、その低下はS期まで続く。Ki-67の発現は、増殖の程度を判定するのに有用である。Ki-67陽性領域は50および70℃群では無治療群よりも有意に減少し、また70℃群では60℃群より有意に減少した。</p>	

以上、神経膠腫ラットモデルを用いた 50、60、および 70℃群の TUNEL 染色、Ki-67 染色および腫瘍増殖速度の結果より、50～70℃での温熱療法を行うことにより、壊死とアポトーシスを誘導されること、60℃以上の温熱療法になると腫瘍の増殖が抑制されることが判明した。

第 2 章では、犬の自然発生腫瘍 3 例における温熱療法の有効性について評価した。治療方法は、全例とも 50～70℃の温度調節の出来る焼灼針を腫瘍の大きさに合わせて 6～10mm 間隔で刺入し、治療した。症例 1 は、右前肢に横紋筋肉腫を発症したパピヨン種 (メス、18 歳、体重 3.2kg) であり、無麻酔下で温熱療法 (65℃、10 分間) を第 0 病日 (初診時) および第 21 病日の 2 回実施した。第 28 病日には腫瘍は消失した。症例 2 は、肛門周囲に肛門周囲腺癌を発症したゴールデン・レトリバー種 (オス、14 歳、体重 32.7kg) で、イソフルランの吸入麻酔下で温熱療法 (65℃、10 分間×2 回) を行った。その結果、第 21 病日には腫瘍の容積は縮小した。同日に 2 回目の温熱療法を実施したが、その後老衰のため死亡した。症例 3 は、右外耳道に耳垢腺癌を発症したイングリッシュ・コッカースパニエル種 (オス、13 歳、体重 12.3kg) で、外科手術後数ヵ月で再発した症例であった。イソフルランの吸入麻酔下で温熱療法 (65℃、10 分間) を実施した。第 28 および 78 病日にも同様の温熱療法を実施した結果、腫瘍は消失し、第 133 病日でも再発はみられていない。なお、いずれの症例においても重篤な副作用は確認されなかった。

以上の結果より、温熱療法は重篤な副作用のない簡便な治療法である。表在性腫瘍の治療に高温温熱療法の有効性があることについては、獣医療では報告が見当たらない。本法が、伴侶動物での表在性腫瘍の治療において、有用な代替療法となることが期待されたことは、獣医学に大いに貢献するものである。従って、審査員一同は、博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。