

## 論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	小川恵美悠
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	工学博士 荒井恒憲
	副査	慶應義塾大学教授	博士(工学) 内山孝憲
		慶應義塾大学准教授	博士(工学)・博士(医学) 塚田孝祐
		慶應義塾大学教授	工学博士 戸嶋一敦
		慶應義塾大学名誉教授	医学博士 小川 聡
	日本医科大学教授	博士(医学) 白田実男	
(論文審査の要旨)			
<p>修士(工学)、Diplôme d'Ingénieur、小川恵美悠君提出の学位請求論文は、「細胞外光増感反応による心筋細胞の障害」と題して、10章より構成されている。</p> <p>申請者は、光増感反応による頻脈性不整脈の電気伝導遮断治療すなわち光線力学アブレーションの実用化のため、心筋細胞を用いた <i>in vitro</i> 基礎実験により細胞外光増感反応による心筋細胞の障害を明らかにし、治療に有効な条件を推定した。</p> <p>第1章は、序論であり本論文の目的と構成に関して述べている。</p> <p>第2章は、心房性頻脈性不整脈に対する電気伝導遮断治療に関して述べている。</p> <p>第3章は、光増感反応による治療、すなわち、光増感反応原理、細胞内光増感反応治療、細胞外光増感反応治療に関して述べている。</p> <p>第4章は、細胞外光増感反応による光線力学アブレーションに関して述べている。熱発生を著しく抑制できる電気伝導遮断技術である光線力学アブレーションを提案した。</p> <p>第5章は、細胞外光増感反応による心筋細胞の即時的応答、として、数十 s から数 min の即時的な障害の応答を心筋細胞内 <math>Ca^{2+}</math> 濃度計測によって明らかにしている。細胞壊死発生までの時間は一重項酸素産生速度に依存することが示唆され、調査した範囲では、光照射開始から 200-500 s で細胞壊死が発生することが分かった。</p> <p>第6章は、<i>in vitro</i> 実験系における光増感反応の進行と殺細胞効果、として、まず 96 ウェルプレート <i>in vitro</i> 実験系における光増感反応の進行を明らかにした。この系では放射照度 <math>0.29 \text{ W/cm}^2</math> では液面からの酸素拡散によって反応が継続することを明らかにした。次いでこの実験系を用いて光増感反応から 2 h 後における心筋細胞の死細胞率を計測し、タラポルフィンナトリウム濃度約 <math>15 \mu\text{g/ml}</math> に細胞壊死発生の閾値があり、タラポルフィンナトリウム濃度と放射照射量が大きいほど高い死細胞率が得られることが分かった。</p> <p>第7章は、アルブミン濃度および温度が殺細胞効果へ与える影響、を調査した。殺細胞効果はアルブミンとタラポルフィンナトリウムのモル濃度比 0.3-1.2 を境に、それより大きいと急激に減少した。溶液温度を <math>17^{\circ}\text{C}</math> から <math>37^{\circ}\text{C}</math> に上昇させることで、血清タンパクとタラポルフィンナトリウムの結合率が低下し、殺細胞効果が有意に上昇することが分かった。</p> <p>第8章は、心筋細胞へのタラポルフィンナトリウム蓄積量と遅発性殺細胞効果、として、タラポルフィンナトリウムの心筋細胞への蓄積量と光増感反応 24 h 後の死細胞率を測定した。蓄積量は、接触時間 60 min まで急激に増加し 120 min 以降飽和傾向を示した。接触時間が 30 min 以上の条件で 24 h 後の死細胞率は 2 h 後と比較して有意に上昇した。</p> <p>第9章は、細胞外光増感反応による心筋細胞障害に関する総括的討論、として、本方式の <i>in vivo</i> 運用における治療条件に関して検討し、以下のことを予測しえた。(i) 1 か所 200-500 s の照射による一括型アブレーション運用に適合すること。(ii)-a 現状の認可投与量で細胞外光増感反応によって、心筋細胞壊死が得られるタラポルフィンナトリウム濃度が達成できること。(ii)-b 血液中では光増感反応の影響は小さく、心筋細胞周囲の間質液中では大きいこと。(ii)-c 外科的な運用の場合は組織温度低下に注意する必要があること。さらに、(iii)心筋細胞内への蓄積量が <math>0.17 \mu\text{g/ml}</math> 以下であれば遅発性の治療域拡大が生じないこと。</p> <p>第10章は結論である。</p> <p>以上要するに、本論文は、<i>in vitro</i> 細胞実験によってタラポルフィンナトリウムの細胞外光増感反応による心筋細胞の障害を詳細に調査し、光増感反応を応用した心筋電気伝導遮断治療の基礎知見を得たものであり、循環器医学・医工学の分野において、工学上、工業上寄与するところが少なくない。よって、本論文の著者は博士(工学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	<p>学位請求論文を中心にして関連学術について当該委員会で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。また、語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。</p>		