

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	総合医療・健康科学領域 集中治療医学教育研究分野 氏名 堀 実怜
指導教授氏名	廣田 和美
論文審査担当者	主 査 皆川 正仁 副 査 大山 力 副 査 松原 篤
<p>(論文題目) Ketamine Does Not Change Natural Killer Cell Cytotoxicity in Patients Undergoing Cancer Surgery: Basic Experiment and Clinical Trial</p> <p>(ケタミンは癌切除手術を受ける患者のナチュラルキラー細胞傷害活性を変化させない: 基礎研究と臨床研究)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>抗炎症および鎮痛作用をもつケタミンが、癌患者術後の Natural Killer (NK) 細胞の免疫抑制を軽減するという仮説を検証すべく、ケタミンの NK 細胞傷害活性(NKCC)に対する影響を基礎実験と臨床試験によって検討した。【方法】基礎研究(ケタミンの NKCC への直接作用の検討): ヒト慢性骨髄性白血病細胞株(K562)と、ヒト白血病 NK 細胞株(KHYG1)を使用した。KHYG1 に 0、3、10 μM のケタミンを 4、24、48 時間暴露したのち K562 と共培養し、KHYG1 により K562 が破壊されて放出される乳酸脱水素酵素(LDH)を測定して NKCC とした。臨床研究(癌切除術におけるケタミンの NKCC への作用を検討): 2017 年 4 月から 2018 年 3 月に胸腔鏡補助下肺葉切除術を受けた患者 38 例の無作為比較試験のデータと、先行研究の前立腺癌手術患者のデータ(60 例)を組み合わせた 98 例を対象として、ケタミン使用群と非使用群とで比較検討した。主要評価項目は、NKCC の両群の差とし、副次評価項目は、Interleukin 6、好中球-リンパ球比(NLR)と血小板-リンパ球比(PLR)の両群の差とした。【結果】基礎研究: 細胞混合比(KHYG1: K562) 20:1、10:1 の条件において、ケタミンの濃度に関わらずいずれの時点でも NKCC に変化は認めなかった。臨床試験: 麻酔開始前と比較して 24 時間後の NKCC は、両群とも有意に低下したが、麻酔開始前と 24 時間後の NKCC は両群間で有意差は認めなかった。IL-6、NLR、PLR のいずれも両群間で有意差を認めなかった。【考察】今回得られた結果は、低侵襲手術患者が対象であったことや、他の薬剤の使用も結果に影響している可能性が考えられた。腹部や頭頸部手術を対象とした無作為化臨床試験では同様の報告例がある。基礎実験では、NK 細胞に影響する複雑な反応を全て取り除くべく、ヒト由来の細胞を使用して in vitro の実験系で検討したという点で新規性がある。</p> <p>以上より、申請者は基礎実験と臨床試験の両方でケタミンの効果を検証し、両実験系において NKCC を変化させないことを明らかにした。これは、癌手術におけるケタミンを使用した全身麻酔が、NKCC を維持することで周術期の免疫能を維持し、包括的な癌治療の一端を担う可能性を示唆した有用な知見であり、その意義は高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Oncology 2022. 4; 8946269: 1-8.