

甲 第 号

中井 靖 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	中井 靖
論文審査担当者	委員長		教授	小西 登
	委員		教授	國安 弘基
	委員		教授	藤本 清秀
	(指導教員)			

### 主論文

Photodynamic diagnosis of shed prostate cancer cells in voided urine treated with  
5-aminolevulinic acid

尿中剥離前立腺癌細胞における5-ALAを用いた光力学的診断の有用性

Yasushi Nakai, Satoshi Anai, Masaomi Kuwada, Makito Miyake,  
Yoshitomo Chihara, Nobumichi Tanaka, Akihide Hirayama,  
Katsunori Yoshida, Yoshihiko Hirao, Kiyohide Fujimoto  
中井 靖、穴井 智、桑田真臣、三宅牧人、千原良友、田中宣道、  
平山暁秀、吉田克法、平尾佳彦、藤本清秀

BMC Urology 第14巻、14:59. doi: 10.1186/1471-2490-14-59.

2014年8月発行

## 論文審査の要旨

泌尿器腫瘍の診断において、尿細胞診は簡便で低侵襲性の検査法であるが、他の細胞診と比較して、特異度は高いものの感度が低いとされている。本研究は癌細胞が5-aminolevulinic acid (ALA) を取り込み、その代謝産物であるプロトポルフィリンIX (PpIX) が正常細胞より癌細胞において過剰に蓄積することで蛍光として検出できることに着目して、尿中に出現する前立腺癌細胞の光学的診断の応用を検討したものである。本研究に先立ち、ALA に関連する蛋白質のうち、ferrochelatase が PpIXの蓄積に重要であること、膀胱癌の尿細胞診においても ALA を用いた光学的診断が有用であることを示した上で、前立腺針生検を施行した 138 例に対し、生検直前の直腸診および前立腺マッサージ後に尿を採取し、尿中剥離細胞にALA処理を加えて、蛍光顕微鏡下に蛍光陽性細胞を測定した。その結果、感度 74.1%(60/81 例)、特異度 70.2%(40/57 例)で、感度では PSA、直腸診、経直腸超音波検査より優れ、特異度では PSA、PSA density、% free PSA より優れていた。加えて、光学的診断と PSA density が前立腺癌の予測因子であることも示され、前立腺癌の尿細胞診の感度上昇にALAを用いた光学的診断が有用であり、泌尿器腫瘍の診断の向上に寄与するものと考えられる。

## 参 考 論 文

1. Diagnostic approach for cancer cells in urine sediments by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic detection in bladder cancer. Miyake M, Nakai Y, Anai S, Tatsumi Y, Kuwada M, Onishi S, Chihara Y, Tanaka N, Hirao Y, Fujimoto K. *Cancer Sci.* 105(5):616-22, 2014.
2. 5-fluorouracil enhances the antitumor effect of sorafenib and sunitinib in a xenograft model of human renal cell carcinoma. Miyake M, Anai S, Fujimoto K, Ohnishi S, Kuwada M, Nakai Y, Inoue T, Tomioka A, Tanaka N, Hirao Y. *Oncol. Lett.* 3(6):1195-1202, 2012.
3. Calculated tumor volume is an independent predictor of biochemical recurrence in patients who underwent retropubic radical prostatectomy. Tanaka N, Fujimoto K, Hirayama A, Nakai Y, Chihara Y, Anai S, Tomioka A, Shimada K, Konishi N, Hirao Y. *Adv. Urol.* doi: 10.1155/2012/204215. Epub 2012.
4. Bone scan can be spared in asymptomatic prostate cancer patients with PSA of  $\leq 20$  ng/ml and Gleason score of  $\leq 6$  at the initial stage of diagnosis. Tanaka N, Fujimoto K, Shinkai T, Nakai Y, Kuwada M, Anai S, Miyake M, Hirayama A, Hasegawa M, Hirao Y. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 41(10):1209-1213, 2011.
5. Heme oxygenase-1 promotes angiogenesis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. Miyake M, Fujimoto K, Anai S, Ohnishi S, Kuwada M, Nakai Y, Inoue T, Matsumura Y, Tomioka A, Ikeda T, Tanaka N, Hirao Y. *Oncol. Rep.* 25(3):653-660, 2011.
6. Inhibition of heme oxygenase-1 enhances the cytotoxic effect of gemcitabine in urothelial cancer cells. Miyake M, Fujimoto K, Anai S, Ohnishi S, Nakai

Y. Inoue T, Matsumura Y, Tomioka A, Ikeda T, Okajima E, Tanaka N, Hirao

Y. *Anticancer Res.* 30(6):2145-2152, 2010

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

病態機能病理学

教 授 小西 登

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員（指導教員）

泌尿器機能制御医学

教 授 藤本 清秀