

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	亀 山 直 史
論文審査担当者	主 査	内科学	別 役	智 子 (代行 久保田 義顕)
	外科学	浅 村 尚 生	病理学	坂 元 亨 宇
	衛生学公衆衛生学	武 林 亨		
学力確認担当者 :			審査委員長 :	浅村 尚生
			試問日 :	平成30年 7月30日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名 : Intermittent exposure to cigarette smoke increases lung tumors and the severity of emphysema more than continuous exposure (肺腫瘍と肺気腫の形成は、タバコ煙の連続曝露に比して間歇的曝露で促進される)				
<p>COPDと肺癌は喫煙により発生するが、喫煙刺激により同時に肺気腫と肺癌を発生させた動物モデルはこれまでにない。喫煙のリスクはpack-yearでのみ評価され、喫煙パターンによるリスク評価はなされたことがない。本論文では、マウスモデルにおいて、喫煙曝露量と期間が同一の条件で、喫煙曝露と禁煙を繰り返すことが肺癌と肺気腫に影響を及ぼすかを検証すると同時に、気腫肺に形成される肺癌マウスモデルを確立することを目的とした。</p> <p>審査では、まず喫煙曝露前に4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)を腹腔内投与する意義と、連続喫煙曝露により腫瘍形成が抑制される原因に関して問われた。NNKの発癌性は6-O-Methylguanineを介してK-ras遺伝子変異を惹起すること・α-7-nAChRからContactin-1, Hemeoxygenase-1を介して腫瘍の増殖能を促進することが知られているが、喫煙刺激はこの6-O-Methylguanine活性を低下させ、nAChRのダウンレギュレーションを惹起することから、NNKによる発癌性が弱まる可能性がある。さらに喫煙刺激は実験動物にとって強いストレス刺激であり、Corticosterone分泌が増大し、これがNNKの発癌作用を抑制している可能性がある」と回答された。次に、コントロール群として、2か月禁煙後3か月連続喫煙群や、5か月連続喫煙群をおくべきではないかと問われた。これに関しては今後の検討課題であると回答された。気管支肺胞洗浄 (BAL) では喫煙刺激による強い炎症が示されたが、組織切片上では炎症細胞を認めないように思われ、その相違に関して問われた。BALの結果はあくまで気道周囲の炎症を反映しており、必ずしも組織全体を表してはいない。肺全体のFACS解析ではCD11b⁺F4/80⁺細胞が間歇喫煙群で連続喫煙群に比して増加しており、かつCD206、CD14等のM2マーカー陽性細胞も増加していた (未発表) と回答した。CTで腫瘍径の追跡を行っているが、単純CTでどこまで正確な評価ができていたかを問われた。CTで腫瘍評価を行った同じ個体に組織評価を行い両者を比較するとCTでは全腫瘍の約6割程度しか検出できていない一方、経時的に評価するにはCTが唯一の方法であると回答された。断続喫煙が気腫と癌の病勢を悪くした結果をヒトに当てはめる蓋然性に関して問われた。3か月の連続喫煙曝露で腫瘍の発生が抑制されたこと、小細胞肺癌や扁平上皮癌ではなく腺癌が認められたことから、まず現象段階でヒトとは相違があり、直ちにヒトに応用することは困難であろう。逆にヒトで、過去喫煙者の中でもたとえば1か月以上の禁煙期間を何回経験したかなどに注目した臨床試験を検討したいと回答された。本モデルを活用したChemopreventionの候補物質について問われた。マクロファージ極性をM1方向に動かすDoxorubicinや、酸化ストレス・抗炎症作用を持つCOX-2・VEGF阻害薬等を検討していると回答された。</p> <p>以上、機序には踏み込んでいないものの、喫煙中に禁煙期間を繰り返し挟むことで、マウスにおいて肺気腫と肺癌が進行することを示し、肺気腫患者の肺癌予防薬のスクリーニングに有用なマウスモデルを確立した点で有意義な研究であると評価された。</p>				