

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	亀 山 直 史
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>肺癌と慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は世界の主たる死因であり、喫煙はこの両者の主要な危険因子として知られている。肺気腫は不可逆的であり、またCOPD患者において肺癌発症のリスクを上昇させる。喫煙による発癌と気腫発生の双方に関わる機序は未解明であり、肺癌と肺気腫の両病態を同時に評価可能な動物モデルは存在しなかった。</p> <p>そこで我々は、A/Jマウスに対してタバコ煙中の主要な発癌誘導物質である4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) を投与後にタバコ煙曝露を行い、喫煙誘導性に肺癌と肺気腫が生じるモデルを作製した。またタバコ煙曝露の総量と総期間を同一にしたうえで、曝露パターンを変化させることにより、肺腫瘍形成と肺気腫形成の程度に影響が及ぶかを検討した。</p> <p>その結果、3か月間のタバコ煙連続曝露により、NNKにより誘導された肺腺腫と肺腺癌の形成は抑制された一方、肺気腫は進行した。次に1か月おきに3か月間曝露を実施した間歇曝露群では、3か月間の連続曝露群に比し、肺腺癌の形成が促進し、肺気腫も進行した。さらに、間歇タバコ煙曝露により形成された肺腺癌では、癌内部と周囲にM2マクロファージが局在していた。また1か月おきに3か月間曝露を実施した間歇曝露群をさらに4か月間禁煙状態で飼育し、喫煙曝露前・5か月经過時点・9か月经過時点におけるマイクロCTを撮影し、5か月经過時点で形成された腫瘍が4か月の経過観察期間に増大することを確認した。</p> <p>タバコ煙曝露を間歇的に繰り返すプロトコルを用いることで、NNK投与後A/Jマウスの肺癌と肺気腫の形成は促進した。本研究結果は直ちにヒトの喫煙行動パターンを模したものとはいえないが、気腫を背景肺とした肺癌の病態生理ならびに治療の検討に有用な動物モデルを供するものとする。</p>				