

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 中村 勇人

論 文 題 目

The effects of bevacizumab on intestinal anastomotic healing in rabbits

(ラビットモデルにおけるベバシズマブ投与が消化管吻合部に及ぼす影響)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

後藤 秀実 


名古屋大学教授

委員

中村 卓男 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

今回我々は、術前ベバシズマブ投与が術後消化管吻合部の創傷治癒に影響を与えるのかをウサギを用いた動物実験で検討した。実験の結果、術前ベバシズマブ投与がウサギの腸管吻合組織の治癒過程において血管新生を阻害し、 α 平滑筋アクチンの発現、及びコラーゲン沈着を減少させることを実証した。ベバシズマブの術前使用は、術後消化管吻合部の創傷治癒遅延を引き起こす可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 物理的張力、及び α 平滑筋アクチンの発現の2項目に関しては、結腸・結腸吻合では有意差を認めなかったが、双方ともControl群に比べてBV群では低値であった。一般的に小腸の方が結腸より血流は豊富であると言われており、そのため血流の多い小腸の方がより強くベバシズマブの影響を受けたと考えられる。
2. ベバシズマブによる消化管穿孔の病理組織学的なメカニズムは十分に解明されてはいないが、抗VEGF作用により血管内皮細胞と血小板のホメオスタシスが障害され、血小板凝集と内皮細胞の抗血栓作用が低下、結果として細動脈に血栓が生じ、これによる虚血が穿孔を引き起こすと推測されている。他の機序としては、損傷を受けた腸管粘膜の回復過程における創傷治癒の障害や新生血管阻害による虚血なども考えられる。
3. ベバシズマブの休薬期間が半減期である3週間程度では、腸管吻合部の物理学的耐久張力は低いことを認識し、この時期での腸吻合は避けるか、もしくは吻合を行ったとしても予防的人工肛門造設を検討すべきである。

本研究は、ベバシズマブ投与による消化管吻合部の創傷治癒遅延のメカニズムを解明する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	中村 勇人
試験担当者	主査	小寺 泰弘	後藤 秀	柳 聡正
	指導教授	柳 聡正		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 今回の実験では、小腸-小腸、及び結腸-結腸の2か所で吻合を施行し、4項目（物理的張力、新生血管数、 α 平滑筋アクチンの発現、コラーゲン沈着）について比較検討を行っているが、そのうち、物理的張力、及び α 平滑筋アクチンの発現の2項目に関しては、結腸-結腸吻合で有意差を認めていない。
この点について、どのような解釈をしているか。
2. ベバシズマブの有害事象である消化管穿孔のメカニズムについて。
3. 本実験結果を踏まえて、実臨床で応用できることは。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。