

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 大原 悠紀

論 文 題 目

Phlebotomy as a preventive measure for crocidolite-induced mesothelioma in male rats

(雄のラットにおけるクロシドライト誘発中皮腫に対して瀉血は予防法となる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

中村 栄男 

名古屋大学教授

委員

横井 香平 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

豊岡 伸哉 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

悪性中皮腫（以下中皮腫）はそのほとんどがアスベストにより発症する腫瘍であり、局所鉄過剰状態が発がんに寄与している。今回、アスベスト誘発ラット中皮腫モデルに対して、月 2 回あるいは月 4 回、1 回当たり 6-8 ml/kg の瀉血を行い、その効果について検討した。月 4 回の瀉血を行うと、雄のラットにおいて、腫瘍重量の減少、nuclear grade の低下が有意に見られた。腹水重量・出現頻度や、臨床的に悪性度の高い sarcomatoid subtype の割合の減少傾向も見られた。月 4 回の瀉血は長期間の生存を延長する効果も見られた。この結果、瀉血療法はアスベストによる中皮腫発がんの予防法となることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アスベストは 2006 年に全面禁止されたため、中皮腫患者数は 2025 年にピークを迎えると考えられている。しかし、今後問題となるのはアスベストが使用されている古い建築物である。そのような建築物の解体は厳重な管理の下で行われるが、アスベストの飛散を完全に防ぐことができない可能性もある。阪神淡路大震災や東日本大震災では、大気中のアスベスト量が通常よりも増加したことが報告されており、災害による建築物の倒壊は今後も問題となる。疫学的に、女性の方が男性に比べて中皮腫の予後が良い。一般的に女性の方が男性よりも体内鉄量が低値であることがこの事実の一つの原因と考えられ、本研究の結果と合致している。
2. 曝露者でも、すべての人が中皮腫を発症するわけではない。適切なバイオマーカーがないため、瀉血の予防効果を判定するのは難しく、臨床研究をデザインしにくい。今回、分子レベルでの検討ができていないが、得られたサンプルを用いて遺伝子発現マイクロアレイや比較ゲノムハイブリダイゼーションといった解析を行い、どのような分子が中皮腫の発がんに関わっているかを今後検討する。瀉血によって変化した遺伝子を解析し、バイオマーカーの発見が必要と考えられた。フェリチンが中皮腫の発がんリスクや悪性化に関与しているという報告があるが、本研究からは、瀉血によるヘマトクリット値の減少が重要だと示唆された。ヘマトクリットあるいはヘモグロビンが高いアスベスト曝露者では発がんしやすい可能性が考えられ、これらが一つのバイオマーカーとなるかもしれない。瀉血により、ヘマトクリット 40 台前半を目標値とするべきと考えられた。
3. 酸化ストレスは生成・消失を繰り返しているもので、長期間の実験では検出が困難である。今回は、酸化ストレスが存在したことを示す酸化代謝物で代用した。酸化ストレス自体を解析するために、短期間モデルでアスベスト腹腔内注射後に腹水あるいは腹腔洗浄液を回収し、酸化ストレスを測定する必要があると考えられた。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	大原 悠紀
試験担当者	主査	中村 毅	横井 香	長川 好規
	指導教授	豊岡 伸哉		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アスベストの社会的問題、中皮腫の疫学について</li> <li>2. 臨床研究をする場合の問題について (デザイン、バイオマーカー、目標値)</li> <li>3. 瀉血による酸化ストレス抑制効果について</li> </ol> <p>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、生体反応病理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。</p>				