

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 张 骊

論 文 題 目

Exposure of mice to 1, 2-dichloropropane induces CYP450-dependent proliferation and apoptosis of cholangiocytes

(1, 2-ジクロロプロパン曝露はマウスにおいて CYP450 依存的に胆管細胞の増殖とアポトーシスを誘導する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 橋井毅

名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

指導教授

加藤 昌志

論文審査の結果の要旨

本研究は 1, 2-ジクロロプロパン (1,2-DCP) のマウス胆管における増殖とアポトーシスへの毒性影響とチトクローム P450 のそれらの影響における役割を評価することを目的としている。C57BL/6Jcl マウスをチトクローム P450 阻害剤である 1-aminobenzotriazole (1-ABT) で処置あるいは処置せずに、1,2-DCP に 0, 50, 250 ppm、1250 ppm の濃度で一日 8 時間、4 週間吸入曝露をした。1,2-DCP への曝露は、胆管細胞の増殖とアポトーシスを増加させ、激しい肝障害を引き起こしたが、肺への影響はなかった。1-ABT 処置は 1,2-DCP による胆管細胞増殖とアポトーシスへの影響を取り消した。結果は 1,2-DCP が胆管細胞の増殖とアポトーシスを誘導すること、そしてこの影響がチトクローム P450 を介していることを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 胆管がんのヒト症例が 1, 2-DCP 曝露によると報告されているが、2 年間のげつ歯類発がんバイオアッセイは 1, 2-DCP が肝臓と肺において腫瘍を誘導するものの、胆管においては誘導しないことを示した。有効な動物モデルを確立することは 1, 2-DCP の発がん性のメカニズムを理解するために重要である。
2. CYP2E1 活性は 1, 2-DCP 曝露量に依存して増加した。1-ABT 処置は CYP2E1 活性を効果的に減少させたが、肝臓における GST 活性を増加させた。1-ABT によって肝胆系の影響を減弱させることを考慮すると、結果は CYP450 の重要な役割を照らし出している。
3. 最近の研究は DNA 二重鎖切断のマーカーである γ -H2AX が 1, 2-DCP への曝露後印刷労働者における胆管の腫瘍性病変および非腫瘍性上皮において有意に増加していることを報告しており、これは *in vitro* と *in vivo* の実験研究によって確認されている。しかし、私たちは、胆管細胞における γ -H2AX 発現の有意な変化を見つけることはできなかった。
4. C57BL/6J マウスの 1, 2-DCP への曝露は激しい 1) 肝臓障害、2) 胆管過形成を伴う胆管細胞の増殖とアポトーシス、3) 肝細胞の増殖を誘導する。

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	張 駿
試験担当者	主査 横井毅	監査 豊國伸哉	石井晃	指導教授 加藤昌志

(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. 1, 2-DCPによって誘導される胆管がんの動物モデル
2. 1, 2-DCPの生物活性化と毒性におけるCYP450の役割
3. 1, 2-DCPとDNA障害
4. 1, 2-DCPの肝胆影響

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、環境労働衛生学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。