





審査結果報告書

平成 26年 2月 10日

主査	氏名	渡辺品彦	
副査	氏名	渋谷明隆	
副査	氏名	北里英郎	
副査	氏名	三枝信	

1. 申請者氏名 : DM10032 山本 創

2. 論文テーマ :
Changes in the mucus barrier during cisplatin-induced intestinal mucositis in rats
(ラットにおける Cisplatin 起因性消化管粘膜傷害に対するムチン量の変化に関する検討)

3. 論文審査結果 :

申請者は Cisplatin(CDDP)投与が惹起する消化管の粘膜障害の機序を、ラットモデルを用い粘膜内のムチン量の変化との関連性から解明しようと試みた。その結果、CDDP 投与3日目に小腸とくに回腸粘膜が病理学的に著しく障害され、体重減少をきたすことを明らかにした。そして消化管粘膜の障害と同時に、粘膜の防御因子であるムチン量が減少すること、ムチン量減少は第二世代の H2-blocker によってレスキューされることを証明した。さらに H2-blocker が CDDP の細胞障害性を直接妨げるのではなく、ムチン量の保持を促すことも明らかにした。このように CDDP の消化管粘膜に対する障害は、粘膜のムチン量に密接に関連することを示した。

本研究に対して審査員からは、CDDP のムチン産生阻害のメカニズムについての質問があった。申請者はカプサイシン受容体-CGRP の経路からムチンが産生され、ムチンは管腔内の細菌や活性酸素等の粘膜傷害を合目的に防御しているといった推論を展開した。今後はムチン以外のマーカーで、本防御機構を検討する必要性が指摘された。さらに、ムチンが制御する外的刺激の種類や作用機序、加えてムチン以外の防御機構と CDDP の関連性について検討すべきといった議論が交わされた。また、本モデルが明らかにヒトの CDDP の細胞障害性を反映するか否かも検証すべきであるとの指摘があった。H2-blocker の小腸に対する働きは不明であり、その解明は H2-blocker の抗がん剤投与時のヒトへの応用の鍵となると考えられた。

何れにせよ、本研究は臨床における抗癌剤の副作用を回避するための、極めて有用な情報が得られる萌芽的な研究であることに相違ないと考えられた。したがって、本研究は学位論文に値するものと結論付けられた。