

抗がん薬による末梢神経障害の発現機序解明とその 対応策の探索

堤, 国章

<https://hdl.handle.net/2324/1654806>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	堤 国章			
論 文 名	抗がん薬による末梢神経障害の発現機序解明とその対応策の探索			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	津田 誠
	副 査	九州大学	准教授	江頭 伸昭
	副 査	九州大学	准教授	窪田 敏夫
	副 査	九州大学	准教授	小柳 悟

論文審査の結果の要旨

堤国章君の博士論文について審査を行った。本博士論文において堤君は、オキサリプラチンによる坐骨神経の脱髄への *neuregulin 1 (NRG1)* の関与およびパクリタキセル誘発末梢神経障害における *toll-like receptor 4 (TLR4)* を介した炎症反応の関与、同薬誘発末梢神経障害に対するポラプレジンクの効果について明らかにし、全4章にわたってまとめた。

まず第1章では、オキサリプラチンによる脱髄対して脊髄後根神経節 (DRG) における *NRG1* の発現低下の関与をマイクロアレイ法を用いた網羅的解析によって明らかにした。また、第2章ではパクリタキセル誘発末梢神経障害の発現状況および危険因子について九州大学病院の患者データを用いてレトロスペクティブ調査を行い、末梢神経障害の発現の危険因子として血清 *CI* 値, *CRP*, カルシウムチャネル阻害剤の併用を、増悪因子として糖尿病の既往を見出した。第3章では、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する炎症反応の関与に着目し検討を行い、パクリタキセルが *DRG* の *TLR4* に作用することでケモカイン *CCL3*, *CCL4* の発現を増加させ、*DRG* へのマクロファージの浸潤を促すことで炎症反応を誘導しており、それが末梢神経障害の発現機序のひとつとなっていることを明らかにした。第4章では、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対する亜鉛含有製剤ポラプレジンクの効果の評価を行い、マクロファージの *DRG* への浸潤を抑制することで機械的アロディニアを抑制することを明らかにした。さらに、ポラプレジンクはパクリタキセルの抗腫瘍効果に対して影響を与えないことも確認した。以上のように、本博士論文では抗がん薬による末梢神経障害の発現機序についてオキサリプラチンの脱髄に対して *NRG1* の関与を、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対してマクロファージの浸潤などの炎症に *TLR4* が関与することを明らかにした。さらに、パクリタキセル誘発末梢神経障害に対してポラプレジンクの有効性を見出した。審査において、論文中の研究データは豊富であり、博士論文として、複数の新しい知見を裏付ける適切な内容であると判断された。また、口頭による試問に対して現時点でわかっている知見について適切な説明をすることで満足すべき回答が得られた。以上のことから、堤国章君の博士論文を博士（臨床薬学）の学位に値すると認めた。