

オキサリプラチン誘発末梢神経障害の克服に向けて の研究

藤田, 隼輔

<https://doi.org/10.15017/1931849>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



氏 名	藤田 隼輔
論 文 名	オキサリプラチン誘発末梢神経障害の克服に向けての研究
論文調査委員	主 査 九州大学 大学院 薬学府 教授 家入一郎 副 査 九州大学 大学院 薬学府 教授 小柳 悟 副 査 九州大学 大学院 薬学府 准教授 江頭伸昭 副 査 九州大学 大学院 薬学府 准教授 廣田 豪

論文審査の結果の要旨

オキサリプラチンは消化器系のがんに対して幅広く適応を持つ白金系抗悪性腫瘍薬であり、特に大腸がんに対してはキードラッグとして用いられる。しかしながら、継続的な投与に伴って高頻度で発現する末梢神経障害は、患者の **QOL** 低下、有効な治療の変更・中止につながるため临床上大きな問題となっている。有効な予防法・治療法が強く望まれているが、その発現メカニズムが未だ十分に明らかにされていないこともあり、対応策の確立には至っていない。本研究では“オキサリプラチン誘発末梢神経障害の克服に向けての研究”と題し、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の治療薬探索と神経障害の発現メカニズム解明を目的として実験を行った。

第 1 章では、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の治療薬として 2 型糖尿病治療薬であるエキセナチドの効果について検討した。エキセナチドは消化管ホルモンである **glucagon-like peptide-1 (GLP-1)** のアナログ製剤であり、2 型糖尿病に適応を持つ。近年、**GLP-1** 受容体アゴニストによる神経変性疾患に対する予防・改善作用が報告されていることから、本研究ではオキサリプラチン誘発末梢神経障害への作用を評価した。細胞を使用した実験から、エキセナチドがオキサリプラチンによる細胞毒性に影響を与えない一方で、神経毒性を抑制する結果が得られた。また、オキサリプラチン誘発末梢神経障害モデルラットにエキセナチドを投与したところ、機械的アロディニアおよび坐骨神経の変性を早期に回復させる結果が得られた。さらに、抗腫瘍効果に与える影響を評価したところ、エキセナチドを併用した際もオキサリプラチンによる抗腫瘍効果は減弱しなかった。以上の結果から、エキセナチドがオキサリプラチンの治療効果に影響を与えず、末梢神経障害を早期に回復させる治療薬として有用である可能性が示唆された。

第 2 章では、オキサリプラチン誘発末梢神経障害の発現機構を明らかにするため、オキサリプラチンの輸送に寄与する薬物トランスポーターを探索した。オキサリプラチンは感覚情報伝達の中継点として働く神経組織である脊髄後根神経節 (**DRG**) に蓄積することで神経障害を発現すると考えられている。過去に **Pt** 製剤を輸送することが報告されているト

ランスポーターを対象にして、DRGにおける薬物ランスポーターの発現を確認した結果、12種類の発現がみられた。さらに各ランスポーターの一過性過剰発現細胞を使用した検討から、12種のうち **Octn1/2** 及び **Mate1** がオキサリプラチンを基質とすることが示唆された。また、安定発現細胞を作製して詳細な検討を行ったところ、ランスポーターの発現によるオキサリプラチンの細胞内蓄積、細胞毒性、神経毒性への影響がみられた。*in vivo* ではラット DRG においてランスポーターのノックダウンを行った検討から、DRG 組織におけるオキサリプラチンの取り込みを **Octn1**、排出を **Mate1** が担うことで、神経障害の発現や重症度に寄与する結果が示された。これらの結果から、DRG に発現する薬物ランスポーターである **Octn1** と **Mate1** をターゲットとしたオキサリプラチン誘発末梢神経障害への対応策が有効である可能性が考えられる。

オキサリプラチンは大腸がん治療のキードラッグとされるが、副作用である末梢神経障害が治療の障害となる。本研究により、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する治療薬としてのエキセナチドの有用性と発現メカニズムの起点とされる輸送機構に関する知見が得られた。本成果は患者の QOL 及び治療成績の向上への貢献を目的としており、がん治療の副作用対策という面から意義深いと考えられるため、博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。