

## 抗がん薬オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する新規予防薬の探索

山本, 将大

<https://hdl.handle.net/2324/1931864>

---

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：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	山本 将大
論文名	抗がん薬オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する新規予防薬の探索
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 齊藤 秀俊 副査 九州大学 准教授 江頭 伸昭 副査 九州大学 准教授 松永 直哉

## 論文審査の結果の要旨

平成 30 年 2 月 23 日(金)に主査および副査の計 4 名で山本将大氏の論文審査を行った。本博士論文において山本氏は、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する新規予防薬の探索を行い、既承認医薬品であるリルゾールおよびフルベストラントが予防効果を発揮することを見出した。

第 1 章では、近年明らかになった、オキサリプラチン誘発末梢神経障害ラットモデルでは脊髄グルタミン酸濃度が増加するという知見に対し、その一つの要因として脊髄後角グルタミン酸トランスポーターに着目し、glutamate transporter 1 (GLT-1)の発現量低下を見出した。グルタミン酸トランスポーター活性化作用を有する、筋萎縮性側索硬化症治療薬リルゾールを併用することにより、オキサリプラチン誘発末梢神経障害が予防できるという仮説のもと行った検討の結果、リルゾール併用により、オキサリプラチンによる脊髄グルタミン酸濃度増加および GLT-1 発現量低下が抑制され、且つ、機械的アロディニアの発症が抑制できることを明らかにした。さらに、リルゾールは、機械的アロディニアと発症メカニズムが異なる冷感アロディニアの発症も抑制し、また、オキサリプラチンによる抗腫瘍効果に対して影響しないことを明らかにした。

第 2 章では、第 1 章で明らかになった冷感アロディニア抑制メカニズムについて検討を行っている。オキサリプラチンによる冷感アロディニアには、低温感受性チャネル transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)の発現増加が関与することが過去に明らかになっているため、リルゾール併用による TRPM8 への影響について詳細に検討し、その発現増加に対する抑制作用を見出した。第 1 章および第 2 章の研究で、リルゾールは、オキサリプラチン誘発機械的アロディニアと冷感アロディニアに対して、異なる分子標的を制御することで予防効果を発揮することを明らかにした。

第 3 章では、オキサリプラチンによる末梢神経傷害作用に着目している。培養細胞による神経傷害評価系を確立し、既承認医薬品を含む化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングを行うことで、細胞傷害に対して保護作用を持つ候補薬物としてフルベストラントを見出した。ラットモデルによる評価においても神経変性および機械的アロディニアに対して保護効果を示したことから、フルベストラントがオキサリプラチンによる末梢神経障害の予防薬として有用であることを示した。

以上のように、本博士論文では、オキサリプラチンによる脊髄グルタミン酸の恒常性破綻が機械的アロディニアの要因のひとつであること、さらに、末梢神経変性もまた、機械的アロディニア発症の要因である

ことを明らかにした。また、既承認医薬品であるリルゾールおよびフルベストラントによって、オキサリプラチン誘発末梢神経障害が予防できることを明らかにした。

以上、山本氏の研究では、動物モデル等を用いた基礎研究から、既承認医薬品のリルゾールおよびフルベストラントにオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防効果があることを見出した。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり、最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって、本論文が博士(臨床薬学)の学位に値すると認める。