

論文内容の要旨

氏名	木寺康裕 （ <small>き 寺 やす ひろ</small> ）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	薬第93号
学位授与の日付	平成23年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	スタチンによる転移抑制および白金系抗がん剤による過敏症状予防と投与量設定因子に関する基礎および臨床的研究
論文審査委員（主査）	教授 西田 升 三
（副主査）	教授 市田 成 志
（副主査）	教授 川崎 直 人

木寺 康裕君の博士論文「スタチンによる転移抑制および白金系抗がん剤による過敏症状予防と投与量設定因子に関する基礎および臨床的研究」は、がん薬物療法を基礎と臨床の観点から問題点を抽出し、成果をまとめた論文である。

腫瘍の悪性度を高め、癌患者の QOL と予後を低下させる重要な要因として転移が挙げられる。転移は複雑な多段階過程を経て成立する。がん細胞の浸潤と遊走には matrix metalloproteinase (MMPs) の活性が必要である。また、がん細胞の接着には integrin を介した接着が重要である。

本論文においては、スタチンが持つメバロン酸経路の阻害作用による低分子 G タンパクの抑制に注目し、スタチンによるマウス黒色腫細胞系 B16BL6 での浸潤、接着及び転移に関する詳細な機序を検討している。その結果、スタチンは MMPs の mRNA 発現と酵素活性を阻害した。さらにスタチンは integrin α_2 、integrin α_4 、及び integrin α_5 の mRNA 及びタンパクの発現を抑制し、Rho の活性低下を明らかにした。また、Rho の下流にある LIM kinase 及び myosin light chain の活性阻害を認めたことから、特異的 ROCK 阻害薬による検証を行うことでスタチンの持つ Rho のプレニル化阻害が抗転移に関与することを証明している。さらにスタチンの経口投与においても転移の抑制を示し、スタチンが抗転移薬として臨床応用できる可能性を示唆している。

また臨床研究においては、白金系抗がん剤における臨床的問題点を抽出し、薬学的な取り組みを行っている。オキサリプラチンは、第3世代白金化合物であり、転移性大腸がんに対して有効な治療法であるが、過敏症状による治療の中止が問題視されていた。そこで、支持療法で広く用いられている薬剤である抗ヒスタミン剤の追加やステロイドの増量を盛り込んだ改変支持療法を過敏症発現時期である6サイクル目以降に用いることで、過敏症状を20%から7%に有意に抑制している。また過敏症状を抑制したことで、治療サイクル数も9サイクルから12サイクルへの延長を示し、臨床的意義の高さを示している。また、

論文審査結果の要旨

第 2 世代の白金化合物であるカルボプラチンを用いて、投与量設定に及ぼす因子について検討を行っている。カルボプラチンの投与量設定には Calvert 式($\text{Dose (mg)} = \text{薬物血中濃度} \cdot \text{時間曲線下面積(AUC)} (\text{mg/mL} \times \text{min}) \times [\text{糸球体濾過量(GFR)} (\text{mL/min}) + 25]$)が用いられ、実臨床においては GFR の代用としてクレアチニンクリアランスが用いられている。しかし、この代用は、クレアチニンの尿細管からの分泌の影響などから GFR を過剰に評価し、カルボプラチンの過量投与が懸念される。そこで日本腎臓学会が推奨する日本人の GFR 推算式(eGFR)を用いて投与量、奏効率、副作用について検討を行ったところ、従来の式と比べて eGFR は予測投与量を低く算出するものの、奏効率には影響は認められなかった。加えて、その投与量の差違は、副作用、特に白血球減少については有意な減少を認めた。これらのことから eGFR を用いたカルボプラチン投与量設定は、奏効率に影響を与えず、副作用を減少させる可能性が示され、婦人科癌患者にとって臨床的に有用性が高い可能性が期待できる。

本論文ではがん薬物療法における基礎的および臨床的研究を通して、がん薬物療法における今後の治療効果や患者の QOL の向上に期待できる可能性を示している。

木寺 康裕君の博士論文「スタチンによる転移抑制および白金系抗がん剤による過敏症状予防と投与量設定因子に関する基礎および臨床的研究」はがん薬物療法を基礎と臨床の観点から問題点を抽出し、成果をまとめた論文である。

本論文での基礎研究においては、スタチンが転移性疾患として非常に悪性度の高いことで知られる悪性黒色腫細胞において、その転移を抑制する効果を示している。また、転移抑制機序は Rho/ROCK 経路の阻害であることを明らかにしている。さらにこの作用は、スタチンの臨床的な推奨投与量の範囲においても認められる。このことはスタチンが転移性悪性腫瘍において抗転移薬として臨床応用できる可能性を示唆している。

また、本論文での臨床研究においては、現在ではがん薬物療法において非常に汎用されている白金系抗がん剤の問題点に着目し、その問題を解決している。白金系抗がん剤において新規性の高いオキサリプラチンは治療効果が高い反面、過敏症状への対策がなされておらず、治療効果を十分に享受する前に治療中止となることが多い。本論文では薬剤師が介入しやすい支持療法を用いてその発現頻度を減少させ、治療の完遂に大きく寄与している。また、カルボプラチンにおいては、腎機能に基づく投与量設定がおこなわれていたが、尿細管分泌等による腎機能の過大評価を防ぐ手段として、日本腎臓学会の GFR 指標である eGFR をがん薬物療法に導入し、その臨床的有用性を示している。このことは、カルボプラチンの適正使用への道を新たに開拓したといえる。

本論文ではがん薬物療法における基礎的および臨床的研究を通して、がん薬物療法における今後の治療効果や患者の QOL の向上に期待できる可能性を示している。また、木寺 康裕君の研究成果は International Journal of Clinical Oncology などに掲載され、高い評価を受けている。以上のような理由から、本論文は博士論文として極めて価値が高いと判定される。