

論文内容の要旨

氏名	柳江正嗣			
学位の種類	博士(薬学)			
学位記番号	薬第101号			
学位授与の日付	平成24年3月22日			
学位授与の要件	学位規程第5条第1項該当			
学位論文題目	スタチンによるアポトーシス誘導機序解明とシスプラチン後発品製剤の安全性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	松山	賢治	

柳江 正嗣君の博士論文「スタチンによるアポトーシス誘導機序解明とシスプラチン後発品の安全性に関する基礎および臨床的研究」はスタチンによる Ras プレニル化抑制を介したアポトーシス誘導とその機序、シスプラチン後発品の安全性の評価、ゾレドロン酸における適正使用と腎機能状態における有害事象発現を明らかにすることを目指し、成果をまとめた論文である。

悪性脳腫瘍における神経膠芽腫の治療には、通常、外科切除や放射線療法、化学療法が用いられている。しかし、これらの集学的治療を用いても1年生存率は約54%、5年生存率は約8%であり、非常に予後の悪い疾患である。そのため、新しい治療法の開発は悪性神経膠腫の予後改善に貢献できる可能性がある。

Statins は3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA(HMG-CoA)還元酵素を阻害することにより、コレステロールを低下させる薬剤である。近年、statins は低分子Gタンパクのプレニル化を阻害することで、細胞生存を低下させることが報告されている。悪性神経膠腫細胞でも抗腫瘍効果が示されているが、その機序は明確にされていない。それゆえ、statins による apoptosis 誘導機序を解明できれば、脳腫瘍における臨床応用が期待できる。

わが国では年々医療費が増大しており、患者負担の軽減および医療保険財政の改善を目的として、後発医薬品の利用が推進されている。しかし、臨床試験が実施されていないため、有効性及び安全性に疑問が残る。治療域が狭く毒性の強い抗がん剤においても後発品が使用されている。そのため、後発品の安全性に関する評価は重要な課題である。

シスプラチンは第1世代のプラチナ系抗悪性腫瘍剤であり、様々な癌種に使用され、がん治療レジメンのキードラッグである。しかし、嘔気・嘔吐や倦怠感、重篤なものでは腎障害や骨髄抑制など多くの有害事象を発現することが知られており、先発品と後発品での有害事象発現の差異は治療に影響を与える可能性がある。シスプラチン後発品製剤であるプラトシン[®]注は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施されていないため、安全性に関する検証は必要である。

腎機能状態に従って投与量調節を推奨されている薬剤の投与状況を評価することは適正使用推進の観点から重要である。また、がん患者は生理機能が低下している可能性が高く、適切な腎機能評価が求められる。

ゾレドロン酸は新規ビスフォスフォネート系薬剤であり、腎機能障害のリスクを有する。そのため、クレアチニンクリアランス(CCr)が60mL/min未満の患者への投与を考慮し、area under the curve(AUC)に基づいた計算により投与量を設定され、推奨されている。しかし、この推奨投与量は計算により定められており、臨床試験は行われていないため、有用性は疑問視されている。また、CCrは尿細管からのクレアチニン分泌により実際の腎糸球体濾過量(GFR)より高い

値を示す報告があり、腎機能を適切に評価できない可能性がある。日本腎臓学会は chronic kidney disease(CKD)診療ガイドラインにおいて、日本人の腎機能評価に Japanese equation for estimating GFR (eGFR)の使用を推奨していることから、eGFR が腎機能評価および薬剤投与量設定に有用である可能性がある。従って、実際の投与状況を調査することおよびゾレドロン酸投与前の腎機能状態と有害事象発現の関連性を評価することは临床上、重要である。

本論文ではスタチンによるアポトーシス誘導機序は GGPP 産生阻害を介した Ras/ERK 経路及び Ras/Akt 経路の抑制であることを明らかにしている。また、シスプラチン製剤における先発品及び後発品での薬剤間の有害事象発現は同等であり、後発品製剤が先発品と同様に使用できることを示している。さらに、ゾレドロン酸が腎機能状態に関わらず 3 コースまでは投与量調節が必要ない可能性を明らかにしている。

本論文では statins による Ras プレニル化を標的とした薬剤の効果及び作用機序を明らかにし、これを標的とする薬剤が抗腫瘍薬として臨床応用できる可能性を示している。また、後発品製剤の安全性の確認や薬剤の適正使用に関するエビデンスを構築し医療に貢献している。柳江 正嗣君の研究成果は Journal of Experimental & Clinical Cancer Research などの一流誌に掲載され、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。

柳江 正嗣君の博士論文「スタチンによるアポトーシス誘導機序解明とシスプラチン後発品の安全性に関する基礎および臨床的研究」はスタチンによる Ras プレニル化抑制を介したアポトーシス誘導とその機序、シスプラチン後発品の安全性の評価、ゾレドロン酸における適正使用と腎機能状態における有害事象発現を明らかにすることを目指し、成果をまとめた論文である。

本論文では、スタチンがラット神経膠腫細胞株 C6 細胞に対してアポトーシスを誘導することを示し、その機序はメバロン酸経路中間産物である GGPP 産生阻害を介した Ras/ERK 経路および Ras/Akt 経路の抑制であることを明らかにしている。また、食道癌患者に対する FP 療法を用いて、シスプラチン後発品製剤が先発品製剤と同等の安全性を有するか検討しており、有害事象発現に差がないことを明らかにしている。さらに、固形癌骨転移患者において 3 コース目までは投与前腎機能状態に関わらずゾレドロン酸を 4mg 投与できることを示している。

本論文では statins による Ras プレニル化を標的とした薬剤の効果及び作用機序を明らかにし、これを標的とする薬剤が抗腫瘍薬として臨床応用できる可能性を示している。また、後発品製剤の安全性の確認や薬剤の適正使用に関するエビデンスを構築し医療に貢献している。柳江 正嗣君の研究成果は Journal of Experimental & Clinical Cancer Research などの一流誌に掲載され、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。