

論文題目 抗悪性腫瘍薬の個体間ならびに個体内変動解析を基盤とした治療戦略構築に関する研究

審査内容

抗悪性腫瘍薬は、治療域の狭い代表的薬物であるため、薬物動態の個体間ならびに個体内変動は、効果・副作用における個体差の要因となる。抗悪性腫瘍薬の動態変動因子として薬物トランスポータや薬物代謝酵素の遺伝子多型等が報告されているが、未だ不明点が多く残されている現況にある。本研究では、白金系抗がん薬シスプラチン (CDDP) により誘発される副作用発現の機序解明、ならびに毒性の個体間変動に関わる因子を同定するとともに、ゲムシタピンによる骨髄毒性の個体内変動因子を探索することで、副作用軽減を企図した治療戦略の構築について検討した。

第1章では、CDDP 誘発急性腎障害時におけるインドキシル硫酸の病態生理学的な関与と活性炭 AST-120 の毒性防御効果について動物モデルを用いて検討した。CDDP と AST-120 併用投与群において、CDDP 単独投与群と比較して腎機能低下の軽減傾向を観察した。AST-120 併用投与群において血清および各臓器中の内因性 IS 濃度の有意な減少を確認した。CDDP 単独投与群では、コントロール群と比較して投与後 72 時間以降において直腸体温の著しい低下を認めたが、AST-120 併用投与群では、CDDP 単独投与群と比較して直腸体温低下が抑制されることを見出した。CDDP 単独投与群ならびに AST-120 併用投与群においては、コントロール群と比較してリズム中枢である視交叉上核および腎臓において時計遺伝子 *rPer2* のリズム位相変化が生じていることをはじめて突き止めた。

第2章では、ラット腎臓のネフロン分画における時計遺伝子 *rPer2* の発現分布ならびに CDDP 誘発急性腎障害時における腎臓内の概日リズム変動について精査した。全てのネフロン分画において *rPer2* 発現量は一定のリズムを刻むこと、その発現量は糸球体において最も高く近位尿細管において最も低いこと、*rPer2* 発現リズムは生体リズム中枢である SCN と同位相であることを突き止めた。近位尿細管局在型有機アニオントランスポータ *rOat1* ならびに *rOat3* mRNA 発現量は一定のリズムを示すことを見出し、腎臓の概日リズムは SCN により制御されている可能性を示唆した。さらに、CDDP 投与ラットにおいて *rOat1* および *rOat3* の発現リズムが消失することを明らかにした。

第3章では、有機カチオントランスポータ Organic Cation Transporter 2 (OCT2) ならびに multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) の遺伝子多型とシスプラチン腎障害との関連について臨床試験を実施した。結果、OCT2 808G>T 遺伝子多型が CDDP 誘発性腎障害の個体間変動に関与している可能性を提示した。さらに、MATE1 rs2289669G>A は CDDP 誘発性の有害事象ならびに血中 CDDP に影響を与えないこと、OCT2 808G>T が CDDP 誘発性腎障害の個体間変動の一部関与することを突き止めた。

第4章では、薬物投与時間が及ぼすゲムシタピン (GEM) 誘発骨髄毒性の影響について、GEM 単剤療法を施行された癌患者 77 例を対象として臨床試験を実施した。結果、GEM 誘発性の白血球ならびに血小板減少は、GEM を 9:00 に投与することで 15:00 に投与するより約 10%軽減することが判明した。加えて、CTCAE Grade 2 以上の白血球減少が生じる頻度は 15:00 投与群と比較して 9:00 投与群で有意に低いことをはじめて明らかにした。

以上、本研究では、基礎的検討から、CDDP 誘発急性腎障害の進展因子ならびに中枢毒性因子として IS の蓄積ならびに生体リズム異常が一部関与していることを示した。また、がん患者における臨床試験から、尿細管局在型 OCT2 の遺伝子多型が CDDP 誘発性腎障害の個体間変動に関与していること、薬物投与時刻が GEM 誘発骨髄毒性の個体内変動因子として関与していることを明らかにした。

本研究知見は、抗がん薬の副作用・毒性発現に及ぼす影響要因について腎臓病態生理学的並びに分子生理学的な視点から検討したものであり、副作用リスクの高いがん化学療法における個別化治療の重要性を提示するとともに、抗がん薬の適正化・安全管理を推進するうえで有用な基礎的情報になるものである。よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 臨床薬物動態学

教授

齋藤 秀之



審査委員 製剤設計学

教授

有馬 英俊



審査委員 薬物動態制御学

講師

門脇 大介

