

博士論文審査の結果の要旨および担当者

学位申請者 安田 恵

論文担当者

主査 清宮 健一



副査 戴 毅



副査 藤野 秀樹



博士論文名 Improvement on the potency of anticancer drug cisplatin.
抗がん薬シスプラチン有用性向上に関する研究

【論文審査の結果の要旨】

本学位申請論文は、抗がん薬であるシスプラチン（CDDP）の有効性を高める目的で、① CDDP による腎障害を軽減するためのマグネシウム（Mg）の補充投与の CDDP の抗がん作用への影響について、② CDDP の抗がん作用における核内受容体への関与とその作用機構について検討したものである。培養がん細胞への Mg 補充処置は、がん細胞における CDDP 排出に関与するトランスポーター発現量、CDDP のがん細胞毒性、がん細胞内白金含量に影響しないことを明らかにした。ガイドラインでは、CDDP による腎障害を予防するために Mg 補充投与が推奨されているが、本研究で用いた Mg 濃度は、臨床的な Mg 補充投与で想定される最高血中 Mg 濃度と同じであり、臨床レジメンにおける Mg の補充投与は、CDDP による腎障害を軽減するものの CDDP の抗がん作用に影響しないことを示唆した。核内受容体の Pregnane X receptor（PXR）は、CDDP の毒性から細胞を保護する機能を有し、PXR の発現/機能の低下が細胞にアポトーシスを惹起することを示唆した。一方、PXR アンタゴニスト（ケトコナゾール、フェネチルイソチオシアネート）の低用量 CDDP への併用により、高用量 CDDP 単独処置と同程度の抗がん作用が得られることを示し、CDDP の抗がん活性の増大や CDDP の耐性克服への応用の可能性を示唆した。また、PXR アンタゴニストの作用機序として、薬物排泄トランスポーターの MRP2 発現量の減少に伴う細胞内白金含量の増大が関与すると示唆した。これらのことから、適切な白金錯体系抗がん薬の選択や標的腫瘍に応じた PXR アンタゴニストの選択、併用スケジュール・方法などをより詳細に検討することにより、これまでに CDDP の使用が困難であった臓器機能の低下を認める高齢患者や再発・転移により全身状態が低下しているような患者への PXR アンタゴニスト・CDDP 併用が可能となることが期待される。CDDP の有効性を高める目的で実施された本研究の成果は高く評価できる。本委員会は、本学位申請論文が兵庫医療大学大学院薬学研究科の論文審査基準をすべて満たしており、博士論文にふさわしいものであると論文担当者全員一致で判断した。

最終試験の結果の要旨および担当者

学位申請者 安田 恵

論文担当者

主査 清宮 健一



副査 戴 毅



副査 藤野 秀樹



博士論文名 Improvement on the potency of anticancer drug cisplatin.
抗がん薬シスプラチン有用性向上に関する研究

【最終試験の結果の要旨】

令和2年1月16日(木)15時00分よりM-107講義室にて博士論文発表会を公開で実施した。口頭発表後、同日15時30分よりM-486カンファレンスルームにて最終試験を実施した。最終試験では、博士論文の内容に基づく質疑応答を通じて、兵庫医療大学大学院薬学研究科のディプロマポリシーを満たしているかどうかを審査した。安田氏は、質問に対して博士論文として発表した研究の内容だけではなく、がん化学療法全般に関する深く広い学識と経験に基づいて適切に回答されたことから、自立した薬学研究者として活躍するために必要な専門的知識と医療薬学全般に関する豊富な知識を有することが確認された。本学位申請論文の目的の一つとして、シスプラチン(CDDP)の腎障害予防のためのマグネシウム(Mg)補充投与のCDDPの挙動(トランスポーター発現量、細胞内白金含量)と抗がん作用への影響について検討するために、ガイドラインで想定される臨床的な血中Mg濃度を設定し、培養がん細胞へ処置・検討するための実験系を立案・実施して、MgがCDDPの抗がん作用に影響しないことを示した。このことから、医療薬学に関する最先端の知識を豊富に有し、それを基に他者の研究を正確に深く理解し、吟味した上で、自分の研究の発展に役立てることが出来ること、また、医療の抱える重要な問題点を自ら見出し、それに基づき十分に検証可能な薬学的課題を設定する能力を有することを確認した。また、トランスポーターや代謝酵素などの発現に関与する核内受容体に着目して、CDDPの抗がん作用の発現への関わり、さらに核内受容体のリガンド併用によるCDDPの抗がん作用への影響およびその作用機序について検討していることから、薬学的課題を解決するために必要な高度な技能と強い意欲を有することが確認できた。今後も抗がん薬の有効性(副作用の軽減/抗がん作用の増強)を高めるために臨床情報を基にした研究を継続するとの意思を示され、これからも薬学の発展に貢献することが強く期待できることが確認できた。以上より、安田氏は兵庫医療大学大学院薬学研究科のディプロマポリシーを達成しており、最終試験の結果、論文担当者全員一致で合格とした。