

# 博士論文要旨

研究題目 (注：欧文名、和文名の順で両方記入すること)

Improvement on the potency of anticancer drug cisplatin.

抗がん薬シスプラチンの有用性向上に関する研究

兵庫医療大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

臨床薬剤学 (指導教員 天野 学 )

氏名 安田 恵

(注：研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

【目的】シスプラチン (CDDP) は、強力な抗腫瘍効果を持つ一方、臨床では腎障害や耐性化が問題となっている。本研究では、CDDP の有用性を高める目的で2つの検討を行った。1つは、CDDP による急性腎障害に対するマグネシウム (Mg) の補充投与が、がん細胞における CDDP の挙動に与える影響を *in vitro* にて検討した。もう1つは、トランスポーターや代謝酵素などの発現の調節をなす核内受容体に着目し、CDDP の抗腫瘍効果の発現への関わり、さらに核内受容体のリガンド併用による CDDP 抗腫瘍活性への影響およびその作用機序について検討した。

【方法】細胞は、ヒト肝がん株 HepG2 細胞およびヒト卵巣がん株 2008 細胞を用いた。遺伝子発現量は、 $\Delta\Delta$ CT 法を用いた real-time PCR 法により解析した。タンパク質発現量は、各種抗体を用いて western blot 法により解析した。細胞内白金量および細胞内 Mg 量は、ICP-OES で検量線法により測定した。細胞毒性については、SRB assay により評価した。Caspase-3 活性は、基質 Ac-DEVD-AFC を用いて評価した。

【結果】Mg と CDDP の併用接触は、がん細胞においてトランスポーターのタンパク質発現量に影響を与えず、CDDP 接触後の細胞内白金量にも影響を与えなかった。検討した核内受容体のうち PXR の発現量は、CDDP 接触濃度およびそれに応じた caspase-3 活性に相関した変化を示した。PXR アゴニストのリファンピシンは、CDDP の細胞増殖抑制効果および caspase-3 活性を阻害し、細胞内白金量の低下をもたらした。一方、PXR アンタゴニストのレフルノミドは、CDDP の抗腫瘍活性の増強および耐性克服作用を示した。また、PXR アンタゴニストのケトコナゾールおよびフェネチルイソチオシアネートもまた CDDP との併用により、抗腫瘍活性の増大を示したが、MRP2 発現量および細胞内白金量への影響には差が認められた。

【考察】本研究で用いた Mg 濃度は、臨床的な Mg の負荷により想定される最高血漿濃度と同じであり、臨床レジメンにおける Mg の投与は、CDDP の腎障害を回避するものの CDDP の抗腫瘍活性に影響することはほとんどないと示唆された。また、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引き起こす可能性が示唆された。PXR アンタゴニストの併用は、CDDP の抗腫瘍活性を増大させる有効な手法であることが明らかとなった。その作用機序として、薬物排出トランスポーターである MRP2 発現量の減少に伴う細胞内白金量の増大の関与が示唆されたが、アポトーシス制御機構の関与についても今後検討が必要とされる。

フォントは MS 明朝体、サイズは 10.5 ポイント、行間は 1 行で、この用紙 1 枚に収まる様 (1,000 字程度) 記入すること。