

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域婦人科腫瘍学教育研究分野 氏名 松村 由紀子
指導教授氏名	水沼 英樹
論文審査担当者	主 査 佐藤 温 副 査 早狩 誠 副 査 村上 学
<p>(論文題目) The prophylactic effects of a traditional Japanese medicine, goshajinkigan, on paclitaxel-induced peripheral neuropathy and its mechanism of action(パクリタキセルによる末梢神経障害に対する牛車腎気丸の予防効果と機序の解明)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>末梢神経障害は殺細胞性抗癌薬であるパクリタキセル(以下 PTX)の特徴的な副作用である。これに対する十分な支持療法は依然確立されていない。漢方薬である牛車腎気丸(以下 GJG)は、化学療法に伴う神経障害に効果があると報告されているが、その機序については解明されていない。近年、化学療法に伴う神経障害に TRP(transient receptor potential)チャネルが関与していると報告された。パクリタキセルによる末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果とその機序として TRP チャネルの関与を検証した。</p> <p>まず 8 週齢 Fisher344 ラットを用いて痛覚閾値を指標に牛車腎気丸の効果を検討した。PTX10mg/kg 用量で週 1 回腹腔内投与した PTX 群と PTX 投与開始の 1 週間前から GJG を胃ゾンデで連日投与した PTX+GJG 群、そしてコントロール群の 3 群を比較検討した。PTX 群は投与にしたがい痛覚閾値の低下が確認された。一方、PTX+GJG 群では痛覚閾値が回復しコントロールと同様の推移を示していた。電子顕微鏡で検討すると、核変性やミトコンドリアの膨化が認められた PTX 投与群に対し、PTX+GJG 投与群は概ねコントロール群に類似していた。さらに、遺伝子発現スクリーニングで優位な発現が認められた TRPV4 について検討すると、PTX 投与群は PTX+GJG 投与群やコントロール群に比較して有意な TRPV4 の増加が認められた。インテグリンと Src チロシンキナーゼの同時比較では明らかな変化はなかった。TRPV4 ノックアウトマウスを用いて同様に痛覚閾値の比較を行ったところ、3 群での痛覚閾値の有意な変化は認められなかった。これより PTX で誘発される末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果が検証された。また、PTX 誘発の末梢神経障害は TRP チャネルのうちの TRPV4 が関係していることが明らかになった。牛車腎気丸は TRPV4 の発現を抑制することで末梢神経障害を緩和することが示唆された。本報告内容は、今後の臨床研究開発を円滑に進めるうえで大きく寄与する重要な報告であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Molecular Pain 2014, 10 巻(掲載)