

【学位論文審査の要旨】

Oxaliplatin は治癒切除不能な進行・再発大腸癌、大腸癌の遠隔転移に不可欠な抗がん剤である一方、oxaliplatin の投与に従い、急性と慢性の末梢神経障害が多発し、投与開始後 1-2 日以内に、9 割の患者さんが、手、足、口の周り寒い季節に鉄製の手すりを触った時のようなしびれが現れる。また、累積投与量 800mg/m² を超えると、50%以上の患者さんが、手足の痛みやしびれのために、日常的な生活にも影響がある。臨床的には、oxaliplatin の末梢神経障害に対して治療効果が見出された薬剤はほとんどないため、やむを得ず、oxaliplatin の投与を中止したり、再開したりの繰り返しで、抗癌治療の効果に大きな影響を与えている。バルプロ酸ナトリウム (VPA) は、抗痙攣薬と気分安定薬作用として精神内科によく使われている、比較的副作用の少ないお薬である。最近では、VPA が神経因性疼痛の鎮痛薬として、注目されている。

本研究は、動物実験モデルを用いて、VPA の oxaliplatin による末梢神経障害に対する抑制効果を検証するため、oxaliplatin を SD ラットに 4 mg/kg 濃度で 2 回/週、腹腔内注射投与し、末梢神経障害の動物モデルを作成した。治療群には VPA 300 mg/kg 濃度で 2 回/日 4 週間腹腔内注射投与した。投与期間にラット体重の変化、ven Frey test と acetone test の行動実験観察、TB 染色による坐骨神経髄鞘の変化の検証、Azan 染色による脊髄後根神経節 (DRG) 細胞の核小体の変形状況の解析、GFAP と Iba1 抗体を用いた免疫組織化学法での脊髄後角のアストロサイトとミクログリアの活性化の検討を行った。

結果として、① von Frey test と acetone test により、VPA の投与は oxaliplatin による末梢神経の機械的痛覚過敏への抑制効果が認められたが、冷覚過敏に対する抑制効果は認められなかった。② VPA の投与では、oxaliplatin による脱髄を抑制することができなく、VPA の末梢神経線維変性の保護や脱髄を抑制する機能が認められなかった。③ oxaliplatin による腰椎 (L4, L5) 神経 DRGs の細胞体に核小体の異形 (偏在、多核小体) が確認された。VPA の投与によって、このニューロン細胞体の異形現象を減少させた。よって、VPA は DRGs 細胞体に対する保護作用があることが示唆された。④ また、VPA はアストロサイトとミクログリア細胞の活性化を抑制することによって、oxaliplatin による神経性疼痛を改善したことが示唆された。これらの結果から、VPA は oxaliplatin 投与による末梢神経障害に抑制効果があることが確認された。

学位審査会において任氏は、上記の研究内容を簡潔明瞭に発表し、本研究調査における倫理的配慮についても明確に提示した。

続いて質疑応答が行われ、研究の背景から、方法、結果の分析、臨床との応用関連などさまざまな質問に対して、任氏は適切に回答したから、当該領域において十分な識見を有することを認めた。

本研究は初めて、動物実験にて、動物行動実験から免疫蛍光組織化学手法までの手法で、VPA の oxaliplatin による神経性疼痛障害に対する抑制効果があることが認められた。消化器癌治療、特に大腸癌の化学療法の領域に対してきわめて高い価値ある研究と評価さ

博士学位論文審査の要旨

れ、本研究論文が博士学位論文として扱われること、最終試験は合格とすることであり、
任氏に博士学位（健康科学）を授与すべきである、と考える。