

## 学位（博士）論文の要旨及び審査結果の要旨

学 位 記 番 号	甲第四号	学位授与年月日	令和 4 年 3 月 18 日
氏 名（カナ）	内田 真美（ウチダ マミ）		
論 文 題 目（和）	オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の影響に関する研究		
論 文 題 目（洋）	Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy		
審 査 委 員	主査： 松山大学 教授          中島 光業 副査： 松山大学 准教授      中西 雅之 副査： 松山大学 准教授      高取 真吾		
受 理 日	令和 3 年 11 月 30 日		
公 開 発 表 日	令和 3 年 12 月 16 日		
審 査 終 了	令和 4 年 1 月 31 日		

# 博士論文審査結果（要旨）

博士（薬学） 内田 真美

論文題名 オキサリプラチン誘発末梢神経障害に及ぼすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の影響に関する研究

## 1. 内容の要旨

オキサリプラチンは、大腸がん、胃がん、膵がんなどの標準治療に幅広く使用されるが、高頻度に末梢神経障害（oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN）を惹起し、治療の中断・中止や患者の生活の質の低下を招く。しかし、未だ有効な予防・治療法が確立されていないため、臨床現場の問題となっている。そこで本研究では、OIPN に及ぼすレニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）阻害薬およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）阻害薬の影響に関する研究を行った。

第1章では、単施設の後方視的研究において、オキサリプラチン含有レジメンにおけるRAS 阻害薬の併用投与が OIPN の発症を有意に抑制し、その抑制効果はオキサリプラチン蓄積投与量の増加に伴って増大することを明らかにした。また、傾向スコア解析により、患者背景のばらつきによる影響を最小限にして検討した場合においても同様の結果を得た。

第2章では、オキサリプラチン蓄積投与量 540 mg/m<sup>2</sup> を基準として急性および慢性 OIPN を新たに定義し、急性および慢性 OIPN に及ぼす RAAS 阻害薬の影響を多施設後方視的研究により検討した。オキサリプラチン含有レジメンにおける RAAS 阻害薬の併用投与は、急性および慢性 OIPN の発症をいずれも有意に抑制することを明らかにした。

第3章では、ラット副腎褐色細胞腫由来 PC12 細胞を用いて、RAAS 阻害薬の神経突起伸長作用メカニズムを検討した。カンデサルタンおよびエナラプリルは、それぞれアンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗作用およびアンジオテンシン変換酵素阻害作用を介することなく、細胞外シグナル制御キナーゼ 1/2 およびアデニル酸シクラーゼを活性化させることにより、オキサリプラチン存在下において PC12 細胞突起伸長を促進することを見出した。また、神経突起伸長作用を示す同濃度のカンデサルタン、エナラプリル、アリスキレンおよびスピロノラクトンは、いずれもヒト大腸がん細胞 HCT116 に対するオキサリプラチンの抗腫瘍作用に影響を及ぼさないことを確認した。この結果は、上記の RAAS 阻害薬が、オキサリプラチンの抗腫瘍作用を阻害することなく、末梢神経を伸長させる可能性を示している。

本研究の結果より、RAAS 阻害薬は、急性および慢性 OIPN の発症を有意に抑制すること、カンデサルタン、エナラプリル、アリスキレンおよびスピロノラクトンは、PC12 細胞の神

経突起を伸長させることが示唆された。これらの知見は、OIPN に対する有効な予防・治療法もしくは新規治療薬の開発を促進するほか、ドラッグリポジショニング研究の発展にも貢献することが期待される。

## 2. 審査結果の要旨

がん化学療法では、プラチナ系薬剤やタキサン系薬剤により末梢神経障害の副作用が高頻度に発生する。この症状は、それ単独で生命を脅かすものではないが、患者の生活の質を低下せしめるものであり、これに対し有効な予防法や治療法が求められている。本博士論文の研究で取り上げたオキサリプラチンは、プラチナ系薬剤の一つであり、大腸がんや胃がんの治療に使用されているが、やはり末梢神経障害の副作用を誘発する。オキサリプラチンによる末梢神経障害の症状に対しては、抗けいれん薬、抗うつ薬、漢方薬などが使われるが、アンメットメディカルニーズが高い状況にある。申請者は、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する予防薬や治療薬の新規開発を視野に、ドラッグリポジショニングの観点から検討を行った。特に、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬に注目し、末梢神経障害に対するこれらの薬剤の影響を主に後方視的研究により解析し、以下の研究成果を得た。

1) まず、単施設における対象患者の電子カルテ情報を用いて、オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬の影響について検討した。その結果、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の投与がオキサリプラチン誘発末梢神経障害の発症率を低下せしめることを見出した。

2) 次に、研究規模を拡大して3施設からの電子カルテ情報を用いて検討を行った。この検討では、最初の検討では含まれていなかった抗アルドステロン薬も加え、また、オキサリプラチン累積投与量を基準として末梢神経障害を急性と慢性に区分して解析を行った。その結果、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の投与が、急性ならびに慢性のオキサリプラチン誘発末梢神経障害の発症率を、いずれについても低下せしめることを明らかにした。

3) 後方視的研究で示唆されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬のオキサリプラチン誘発末梢神経障害に対する症状改善効果の作用機序を解析する目的で、培養細胞を用いた試験管内実験を行った。ラット副腎髄質褐色細胞腫由来のPC12細胞からの突起進展を指標にして、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の神経保護効果を検討した。レニン阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、あるいはアルドステロン拮抗薬の何れかを処理することによって、オキサリプラチン存在下で起こるPC12細胞からの突起進展抑制が解除されることを示した。

以上の結果は、オキサリプラチンによるがん化学療法において、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬が末梢神経障害発生に対して抑制的に作用し、また、その作用

機序に関しては、いずれの薬物も神経細胞に直接働きかけ神経保護効果を発現することを示唆している。本研究の成果は、がん化学療法における末梢神経障害の予防薬・治療薬開発において、ドラッグリポジショニングによるアプローチが有用である可能性を示すものであり、がん患者の生活の質の向上に大いに寄与する知見である。

本博士論文に係る公開発表会は、令和3年12月16日に松山大学で実施され、口頭発表と質疑応答が行われた。その後、審査委員会によって、本博士論文の内容ならびにそれに関連した事項について口頭試問が行われた。その結果、本学位論文に記載された研究成果は学術性と実用性が高く、その内容は薬学に関連する学問領域において高く評価され、また、研究遂行能力や関連領域の知識も十分であることが確認されたことから、審査委員が全員一致して、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと判定した。