

氏名（本籍）	山本 祥之（茨城県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7056 号		
学位授与年月	平成 26 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Effect of combined treatment with the epirubicin-incorporating micelles(NC-6300) and 1,2-diaminocyclohexane platinum(II)-incorporating micelles(NC-4016)on a human gastric cancer model (ヒト胃がん移植モデルマウスに対するエピルビシン内包 ミセル製剤（NC-6300）およびダハプラチン内包ミセル 製剤（NC-4016）の併用効果の検討）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	佐藤 豊実
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂東 裕子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	加野 准子

論文の内容の要旨

(目的)

腫瘍組織へより多くの薬剤を集めると同時に臓器毒性による副作用軽減を目的とする DDS (Drug Delivery System) 製剤は非常に有用な剤型である。抗がん剤内包ミセル製剤の有効性は今までに多くの動物実験において実証されており、現在臨床応用を目指し複数の臨床試験が進行中である。しかし、ミセル製剤の併用効果についての報告は乏しい。今回、エピルビシン内包ミセル製剤である NC-6300 と、ダハプラチン(オキサリプラチンの活性体)内包ミセル製剤である NC-4016 との併用投与について、ヒト胃がん移植モデルマウスを対象に抗腫瘍効果および毒性に関する検討を行った。

(対象と方法)

最初に *in vitro* において、ヒト胃がん細胞株 44As3Luc に対するエピルビシンとオキサリプラチ

ンの組み合わせおよび、NC-6300 と NC-4016 の組み合わせについて、各薬剤の IC₅₀ 値の濃度比固定型の Combination Index を算出し併用投与による薬剤相互作用の検討を行った。次に *in vivo* における併用効果を検討するために 44As3Luc の皮下移植モデルマウスおよび同所移植モデルマウスを作製し、エピルビシン (8mg/kg) とオキサリプラチン (4mg/kg) の併用投与および、等用量の NC-6300 と NC-4016 の併用投与を、週 1 回、計 3 回経静脈的に行い抗腫瘍効果を評価した。また、各併用薬の単回投与後の腫瘍組織・正常臓器での各薬剤分布の推移を測定し、薬物動態解析を行った。毒性評価に関しても、各薬剤の併用投与による血液毒性および、各薬剤の長期投与における心毒性および末梢神経毒性についても検討した。

(結果)

In vitro の実験において、従来の抗がん剤併用およびミセル併用の双方において相乗効果を示した。*In vivo* での検討において、従来の抗がん剤の併用群と比較しミセル併用群は著明な抗腫瘍効果を示した。薬物動態解析ではミセル併用投与群において優れた抗がん剤の腫瘍集積性が示された。毒性に関してはミセル併用群における骨髄毒性の軽減、長期投与における NC-6300 の心毒性軽減および NC-4016 の末梢神経毒性の軽減が示された。

(考察)

ヒト胃がん移植モデルマウスに対し NC-6300 と NC-4016 の併用投与は従来の抗がん剤の併用投与と比較し強い抗腫瘍効果を示した。また、薬物動態の結果より複数のミセルを同時に静脈内投与した場合においても抗がん剤の優れた腫瘍集積性が示され、お互いの EPR 効果に影響を及ぼさないことが示唆された。加えてミセル製剤は従来の抗がん剤と比較して毒性面においても優れた結果を示しており、*dose intensity* を保ちつつ安全に長期にわたる治療が可能となることが期待された。今後、臨床試験にて抗がん剤内包ミセル製剤の併用投与の有効性の検証が望まれる。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は新規ミセル製剤の併用療法における前臨床試験に相当し、臨床的意義は高い。また、併用療法における効果や毒性を検討した報告はなく、新規性も高い研究である。

平成 25 年 12 月 25 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。