

氏名	樋口 貴士		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 9171 号		
学位授与年月	平成 31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	食餌によるメトトレキサート毒性の増強		
主査	筑波大学教授	薬学博士	熊谷 嘉人
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	竹越 一博
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	鈴木 英雄
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	坪井 洋人

論文の内容の要旨

樋口貴士氏の博士学位論文は、メトトレキサート (methotrexate: MTX) の消化管毒性に対する食餌中脂質およびタンパク質成分の効果を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

目的

葉酸拮抗薬 MTX は関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 治療のアンカードラッグとして最も高頻度で用いられている。一方、MTX には骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎、消化管障害などの副作用が多く、内服中止が余儀なくされることが多い。高脂肪食や肥満が MTX の副作用に関与している可能性が古くから指摘されているが、一貫した結論は得られていない。そこで、著者は高脂肪高シヨ糖食 (high fat high sucrose diet: HFHSD) などの食餌が MTX 毒性に及ぼす影響を明らかにすることを目的に本研究を施行した。

対象と方法

著者は、7~15 週齢 C57BL/6 雄マウスに通常食または HFHSD を 2 週間与えた後、3mg/kg MTX を経口投与している。また、コントロール食、高シヨ糖食、高脂肪食、HFHSD のカゼインを大豆由来蛋白質に置き換えた大豆蛋白質含有高脂肪高シヨ糖食 (high fat high sucrose diet modified: HFHSD-M) も給餌している。絶食実験では、MTX 投与開始より 3 日間絶食にした。さらに、MTX 投与 14 日前より 1500 mg/kg または 6700mg/kg の ω -3 脂肪酸、EPA、コーン油を投与した群も検討している。これらの影響を、生存率、体重変化率、摂取カロリー、病理所見等で評価している。

結果

MTX 投与マウスにおいて、著者は通常食 (NC) 群と比べて HFHSD 群は生存率が著しく低下することが認められた。HFHSD 群では空腸に上皮傷害が認められ、便中 MTX 排泄量は減少していた。MTX 投与後に folic acid を投与すると HFHSD 群の生存率が改善したことから、著者は MTX 毒性が葉酸拮抗作用によると結論している。著者はさらに、HFHSD を 13 日間与えた後、MTX 投与開始 24 時間後に通常食に変更した群において、肥満が起きるにもかかわらず、生存率は改善することを見出している。また著者は、HFHSD から脂肪を減らした高シヨ糖食を給餌すると HFHSD 群と比べて生存率が改善するのに対して、HFHSD からシヨ糖を減らした高脂肪食を給餌しても生存率に変化がないことを認めている。一方著者は、HFHSD のカゼインを大豆由来蛋白質に置き換えた大豆蛋白質含有高脂肪高シヨ糖食 (HFHSD-M) を給餌すると、生存率が改善することを見出している。さらに著者は、HFHSD 群に ω -3 脂肪酸を投与したところ、生存率は改善することも明らかにしている。

考察

本研究において、著者は HFHSD 給餌により MTX の毒性が増強することを示している。その機序は、HFHSD が MTX の腸管からの吸収亢進または排泄抑制を引き起こし、MTX の葉酸拮抗作用によって空腸上皮が傷害されたためと考えている。また、HFHSD 給餌による肥満ではなく、HFHSD 中の脂質・蛋白質が MTX による消化管傷害の発症に関与していることも示している。さらに著者は、MTX 投与直前に食餌を変更することにより、MTX による消化管障害を予防しうる可能性を確認している。

結論

著者は、本研究において食餌中の脂質、蛋白質成分が MTX の消化管毒性を変えることが示されたと結論している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は RA 治療のアンカードラッグとして汎用されている MTX の副作用に対する食餌の影響を検討したものである。その結果、HFHSD 給餌による MTX の毒性増強を認め、そのメカニズムと考えられる葉酸拮抗作用を介した空腸上皮の傷害を提案した。このことは葉酸処置で本症状が改善されることから支持される。特筆すべきは、著者は MTX 投与直前に食餌を変更することにより、MTX による消化管障害を軽減できることを見出したことであり、臨床上の意義を有する興味ある知見として評価できる。。

平成 31 年 1 月 10 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。