

氏名（本籍）	しまむらようすけ 島村洋祐（埼玉県）
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲第26号
学位授与の日付	2019年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	新規GGT阻害薬GGsTopの抗癌剤副作用 口内炎治療薬への応用

論文審査委員	（主査）教授 牧野 公子
	教授 後藤 了 教授 山下 親正
	教授 磯濱洋一郎 教授 西川 元也

論文内容の要旨

口内炎は癌化学療法における副作用の一つであり、高い発症率と重篤な症状により患者のQOL低下や抗癌治療の中止を引き起こすことが報告されている。しかし、抗癌剤副作用口内炎に対する有効な治療薬は見つかっていないのが現状である。本研究における主目的は、「癌化学療法時に発生する口内炎に対する新規治療薬の開発」であり、本論文は「序論（第1章）、新規治療薬探索のための抗癌剤副作用口内炎モデルマウスの作製（第2章）、候補薬物であるGGsTopTMの治療効果検討（第3章）、総括（第4章）」で構成されている。

第1章 序論

現在の抗癌治療に用いられている方法は大別して外科療法、化学療法、放射線療法、免疫療法の4つである。これらの治療法の中で、癌化学療法は細胞周期の特定の期において癌細胞を傷害するものが一般的である。そのため、細胞分裂が活発な正常細胞は癌細胞と同様に傷害されてしまい、結果として様々な副作用を生じる。抗癌剤副作用として生じる口内炎は一般的な口内炎と比較して広範囲に現れ、疼痛のみならず、摂食障害、コミュニケーション障害、睡眠障害といった症状が引き起こされ、患者のQOLを低下させる。口内炎の悪化により患者の闘病意欲が低下し、抗癌治療を中断せざるを得ない例も報告されている。現在では十分な治療、予防効果が得られる方法が見つかっていない。ゆえに、口内炎の症状を予防、または迅速な治療を行うことは患者のQOLの改善、治療の中断を防ぐこ

とにつながることから、早急に解決しなければならない問題であると考える。

第2章 癌治療時に発生する口内炎を模倣したモデルマウスの作製

現在、一般的に用いられているモデル動物はハムスター、ラットであり、いずれも放射線モデルが主流である。我々は、汎用性の高い動物であるマウスを用い、さらに放射線の代わりに抗癌剤である 5-フルオロウラシルと酢酸によって疾病モデルを作製した。作製されたモデルマウスは既存薬であるトリアムシノロンアセトニド (TA) 製剤によって治療することができ、更に、潰瘍面積及び尾静脈血液中の白血球数により治療効果を容易に評価することができた。また、TA 製剤はステロイド系抗炎症薬であるため、免疫抑制作用を有する。白血球数の測定結果は TA 製剤の免疫抑制効果を反映したものが得られた。これらの結果により、本研究において作製されたモデルマウスは癌化学療法時に発生する口内炎を再現し、新規治療薬の探索に有用であることが示された。

第3章 新規 GGT 阻害剤 GGsTop を用いた口内炎モデルマウスに対する治療効果検討

γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) とは細菌から哺乳類まで、多くの生物に見られるヘテロ二量体酵素である。GGT は細胞外グルタチオン分解の初期段階を触媒し、細胞内グルタチオン生成を促進し、副産物として細胞外において活性酸素種 (ROS) を生成する。GGT は、細胞の酸化還元バランスを媒介する上で中心的な役割を果たす。一方、GGT を阻害することで細胞外における ROS の抑制だけではなく、皮膚内においてはコラーゲン、エラスチン、熱ショックタンパク質 47 の産生を誘導することが報告されている。

GGsTop は、新たに発見された GGT 阻害剤である。GGsTop は化学的に安定で無毒であり、その GGT 阻害活性は従来 GGT 阻害剤として研究されてきたアシビシンの 100 倍以上であると報告されている。そこで、GGsTop であれば癌化学療法と併用投与が可能であり、口内炎の治療ができると考えた。本章では、第 1 章において開発した口内炎モデルマウスを用いて GGsTop の治療効果を検討した。また、治療メカニズムの解明を目的とし、治療期間における口腔粘膜中のコラーゲン分泌を、口腔粘膜切片を用いて組織学的に評価した。GGsTop が既存の口腔炎治療薬である TA 製剤よりも優れた治療効果を示すことを潰瘍面積の測定により確認した。また、白血球数の測定により、GGsTop は抗癌剤との併用投与が可能であることが示された。口腔粘膜切片の観察結果においても GGsTop 投与による組織の早期修復、コラーゲン分泌の促進が確認され、GGsTop の口内炎治癒メカニズムの一つとしてコラーゲン産生促進作用が示唆された。

第4章 総括

抗癌剤 5-フルオロウラシルと酢酸を用いて作製した抗癌剤副作用口内炎モデルマウスは、

容易に作製可能であり、潰瘍面積と白血球数の測定によって薬物の治療効果、抗癌剤との併用投与の可否を検討することが可能であることが示された。

また、新規 GGT 阻害剤 **GGsTop** は口内炎モデルマウスに対して既存の口内炎治療薬より優れた治療効果を持つだけでなく、免疫抑制作用を起こさず、抗癌剤との併用投与が可能であることが示された。更に、口腔粘膜切片を用いた組織学的評価により、**GGsTop** の口内炎治癒メカニズムの一つとして口腔粘膜におけるコラーゲン産生促進があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文では、癌化学療法時に発生する口内炎に対する新規治療薬の開発を目的として、モデルマウスを作成して、候補薬物の治療効果を検討しており、博士論文としての妥当性を審査した。本論文は「序論（第 1 章）、新規治療薬探索のための抗癌剤副作用口内炎モデルマウスの作製（第 2 章）、候補薬物である **GGsTop**TM の治療効果検討（第 3 章）、総括（第 4 章）」で構成されている。

第 1 章では、がん治療によって引き起こされる口内炎と治療法について纏めた。

現在の抗癌治療に用いられている方法は大きく分けて外科療法、化学療法、放射線療法、免疫療法の 4 つである。これらの治療法の中で、癌化学療法は細胞周期の特定の期において癌細胞を傷害するものが一般的である。そのため、細胞分裂が活発な正常細胞は癌細胞と同様に傷害されてしまい、結果として様々な副作用を生じる。抗癌剤副作用として生じる口内炎は一般的な口内炎と比較して広範囲に現れ、疼痛のみならず、摂食障害、コミュニケーション障害、睡眠障害といった症状が引き起こされ、患者の **QOL** を低下させる。口内炎の悪化により患者の闘病意欲が低下し、抗癌治療を中断せざるを得ない例も報告されている。現在では十分な治療、予防効果が得られる方法が見つかっていない。ゆえに、口内炎の症状を予防、または迅速な治療を行うことは患者の **QOL** の改善、治療の中断を防ぐことにつながることから、早急に解決しなければならない問題であると考ええる。

第 2 章では、癌治療時に発生する口内炎を模倣したモデルマウスの作製について論じた。

現在、一般的に用いられているモデル動物はハムスター、ラットであり、い

ずれも放射線モデルが主流である。我々は、汎用性の高い動物であるマウスを用い、さらに放射線の代わりに抗癌剤である 5-フルオロウラシルと酢酸によって疾病モデルを作製した。作製されたモデルマウスは既存薬であるトリアムシノロンアセトニド (TA) 製剤によって治療することができ、更に、潰瘍面積及び尾静脈血液中の白血球数により治療効果を容易に評価することができた。また、TA 製剤はステロイド系抗炎症薬であるため、免疫抑制作用を有する。白血球数の測定結果は TA 製剤の免疫抑制効果を反映したものが得られた。これらの結果により、本研究において作製されたモデルマウスは癌化学療法時に発生する口内炎を再現し、新規治療薬の探索に有用であることが示された。

第 3 章では、新規 GGT 阻害剤 GGsTop を用いた口内炎モデルマウスに対する治療効果検討を論じた。

γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) とは細菌から哺乳類まで、多くの生物に見られるヘテロ二量体酵素である。GGT は細胞外グルタチオン分解の初期段階を触媒し、細胞内グルタチオン生成を促進し、副産物として細胞外において活性酸素種 (ROS) を生成する。GGT は、細胞の酸化還元バランスを媒介する上で中心的な役割を果たす。一方、GGT を阻害することで細胞外における ROS の抑制だけではなく、皮膚内においてはコラーゲン、エラスチン、熱ショックタンパク質 47 の産生を誘導することが報告されている。

GGsTop は、新たに発見された GGT 阻害剤である。GGsTop は化学的に安定で無毒であり、その GGT 阻害活性は従来 GGT 阻害剤として研究されてきたアシビシンの 100 倍以上であると報告されている。そこで、GGsTop であれば癌化学療法と併用投与が可能であり、口内炎の治療ができると考えた。本章では、第 1 章において開発した口内炎モデルマウスを用いて GGsTop の治療効果を検討した。また、治療メカニズムの解明を目的とし、治療期間における口腔粘膜中のコラーゲン分泌を、口腔粘膜切片を用いて組織学的に評価した。GGsTop が既存の口腔炎治療薬である TA 製剤よりも優れた治療効果を示すことを潰瘍面積の測定により確認した。また、白血球数の測定により、GGsTop は抗癌剤との併用投与が可能であることが示された。口腔粘膜切片の観察結果においても GGsTop 投与による組織の早期修復、コラーゲン分泌の促進が確認され、GGsTop の口内炎治癒メカニズムの一つとしてコラーゲン産生促進作用が示唆された。

第 4 章では、全体の統括を示した。

抗癌剤 5-フルオロウラシルと酢酸を用いて作製した抗癌剤副作用口内炎モデルマウスは、容易に作製可能であり、潰瘍面積と白血球数の測定によって薬

物の治療効果、抗癌剤との併用投与の可否を検討することが可能であることが示された。

また、新規 GGT 阻害剤 GGsTop は口内炎モデルマウスに対して既存の口内炎治療薬より優れた治療効果を持つだけでなく、免疫抑制作用を起こさず、抗癌剤との併用投与が可能であることが示された。更に、口腔粘膜切片を用いた組織学的評価により、GGsTop の口内炎治癒メカニズムの一つとして口腔粘膜におけるコラーゲン産生促進があることが示唆された。

本論文は、審査の結果、博士（薬科学）の学位論文として十分に価値のあるものと認められる。