



Title	抗がん剤の副作用と耐性化に着目したcyclooxygenase阻害薬の効果の検証 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡本, 敬介
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第14408号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/81514">http://hdl.handle.net/2115/81514</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Keisuke_Okamoto_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）氏 名 岡 本 敬 介

審査担当者	主 査	准教授	小 林 正 紀
	副 査	教 授	菅 原 満
	副 査	特任教授	武 田 宏 司
	副 査	教 授	井 関 健（北海道医療大学薬学部）

### 学 位 論 文 題 名

抗がん剤の副作用と耐性化に着目した cyclooxygenase 阻害薬の効果の検証

博士学位論文審査等の結果について（報告）

シスプラチン（CDDP）は様々ながん腫に対して汎用される一方で、副作用である CDDP 起因性腎障害（CIN）が薬物療法の減量・中断の原因となることから、CIN の予防・軽減が重要となる。NSAIDs は cyclooxygenase 阻害により抗炎症作用を示す薬剤の総称である。一部の NSAIDs は抗腫瘍効果を示すことから、NSAIDs は CDDP の抗腫瘍効果を高める可能性がある。しかしながら、著者の研究室が行った後ろ向き観察研究において、NSAIDs の併用が CIN のリスク因子となることを示唆している。以上のことから、著者は CDDP を用いたがん薬物療法の最適化を目的とし、CIN を増強させない NSAIDs、及び CDDP の抗腫瘍効果を高める NSAIDs の探索を行った。

NSAIDs の併用と CIN との関連を論じている複数の論文のメタアナリシスにより、オッズ比は 1.88、95%信頼区間が 1.44-2.45 であったことから、NSAIDs の併用が CIN のリスク因子となることを明らかとした。一方で、併用された NSAIDs の種類が不明であったことから、基礎研究により NSAIDs が CIN へ及ぼす影響を評価した。NRK-52E 細胞を用い、CDDP と 17 種類の NSAIDs を同時添加した結果、CDDP の細胞障害をフルルビプロフェンは増強、ジクロフェナクを含むいくつかの NSAIDs は増強させない、セレコキシブは軽減させることを明らかとした。また、ラットを用いた検討では、腎障害マーカーの 1 つである Kim-1 が CDDP 投与により上昇したが、フルルビプロフェン併用投与によりさらに増大し、セレコキシブ併用投与により減少することを明らかとした。以上の結果より、NSAIDs の中には CIN を増強、及び軽減させる作用を有するものがあることを見出した。

次に、CDDP 耐性の有無に関わらず抗腫瘍効果を示す NSAIDs を探索した。検討に先立ち、ヒト肺がん細胞株である A549 細胞と SBC-3 細胞を用い、CDDP 長期曝露による CDDP 耐性株の樹立を行った。その結果、A549/DDP 細胞では CDDP 耐性機構の 1 つである SOX2 発現が上昇し、SBC-3/DDP 細胞では同じく CDDP 耐性機構の 1 つである xCT 発現と機能が上昇しており、異なる CDDP 耐性機構を有する CDDP 耐性肺がん細胞株を樹立した。これら細胞に 17 種類の NSAIDs を添加したところ、セレコキシブ、ジクロフェナク、フルフェナム酸、メフェナム酸が

CDDP 耐性に関わらず殺細胞効果を示した。また、CDDP と NSAIDs を同時添加したところ、ジクロフェナク、フルフェナム酸、メフェナム酸は CDDP の殺細胞効果を相加的に高めることが示唆されが、単剤で殺細胞効果を示したセレコキシブは、xCT の発現と機能を上昇させることで CDDP に対する抵抗性を高めることを明らかとした。また、著者は NSAIDs ががん細胞だけではなく cancer stem cells (CSCs) にも効果を示すかを検証した。NSAIDs が CSCs に及ぼす影響を評価した結果、A549/DDP 細胞と SBC-3/DDP 細胞のスフェロイドにおいてセレコキシブ、ジクロフェナク、フルフェナム酸、メフェナム酸は単剤で効果を示し、CDDP の CSCs に対する効果を相加的に高めることを明らかとした。以上の結果より、NSAIDs には CDDP の殺細胞効果を高める作用を有するものがあることを見出した。

これまでの検討により、ジクロフェナクは CIN を増強させずにがん細胞と CSCs において CDDP の抗腫瘍効果を高める可能性があり、セレコキシブは CIN を軽減させ、かつ CSCs において CDDP の抗腫瘍効果を高める可能性を見出した。これら NSAIDs が CIN と CDDP の抗腫瘍効果に及ぼす影響を同時に評価するため、Xenograft モデルを用いて検討したところ、ジクロフェナクとセレコキシブは、CDDP 投与により発現が上昇した Kim-1 に対し影響を及ぼさないことが示された。また、CDDP とジクロフェナクの併用投与はコントロールと比較して有意に腫瘍サイズと腫瘍重量を減少させており、CDDP の抗腫瘍効果を高めることを明らかとした。一方で、セレコキシブ併用投与は CDDP の抗腫瘍効果を軽微に減弱させることが示唆された。以上の結果より、ジクロフェナクは CIN を増強させずに CDDP の抗腫瘍効果を高める NSAIDs であることを見出した。

著者が発見したこれらの知見は、NSAIDs の効果を CDDP の副作用と有効性の観点から評価し、がん患者の QOL の向上につながるものであり、がん薬物療法の発展に大きく貢献しうると考えられる。よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。