



Title	Evaluation of antineoplastic activity of artemisinin-derived trioxanes in canine tumors [an abstract of dissertation and summary of dissertation review]
Author(s)	細谷, 謙次
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第6883号
Issue Date	2013-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53214
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kenji_Hosoya_review.pdf, 「審査の要旨」



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：細谷 謙次

審査委員	主査 教 授	奥村 正裕
	副査 教 授	伊藤 茂男
	副査 教 授	大橋 和彦
	副査 教 授	滝口 満喜

学位論文題名

Evaluation of antineoplastic activity of artemisinin-derived trioxanes in canine tumors

（イヌ悪性腫瘍に対するアルテミシニン誘導体トリオキサンの抗腫瘍効果に関する研究）

近年、人医療および獣医療の悪性腫瘍性疾患の治療において、正式な薬剤としての認可を経ない補完医療（Complimentary medicine）の濫用が問題視される。補完医療薬は、医師または獣医師の資格なしに薬剤が入手可能であるため、有効性や安全性における科学的根拠に乏しいまま使用されている。抗マラリア薬であるアルテミシニンは、近年その抗腫瘍効果が注目を集めており、補完医療薬として悪性腫瘍の治療に用いられている。獣医療においてはイヌ骨肉腫に有効性を認めたとする非公式な報告がある一方、多くの治療が獣医療施設外で実施されているため、その有効性および安全性に関する検討は行われてこなかった。

本論文の第1章では、イヌ自然発生腫瘍症例群を用い、現在汎用されている経口的アルテミシニンの薬物動態、有害事象および臨床的抗腫瘍効果の検証を行った。少数例において腫瘍の縮小効果を認め、抗腫瘍薬としての可能性が示唆された一方で、経口投与においては高用量においても抗腫瘍効果に十分な血中濃度が得られないことが明らかとされ、より力価の高い誘導体や非経口的投与経路の検討の必要性が示唆された。第2章では、高力価アルテミシニン誘導体であるジヒドロアルテミシニン（DHA）を用い、イヌ骨肉腫細胞株における細胞傷害性の有無および腫瘍細胞内フリーラジカル量の変化を検討した。DHAは濃度依存性に細胞傷害性を示し、細胞のG₂/M期における細胞周期停止およびアポトーシスを誘導することが明らかとされた。また、鉄存在下での細胞内フリーラジカル量の増加および鉄非存在下での同反応の欠如が示された。第3章では、イヌ組織球性肉腫

細胞株を用いて、細胞内鉄含有量とDHAの細胞傷害効果の関係について検討した。DHAの細胞傷害性は細胞内鉄含有量の増加により有意に上昇、細胞内鉄のキレートによりほぼ完全に抑制され、DHAの細胞傷害効果の機序が、鉄存在下におけるフリーラジカル産生によるものである可能性が示唆された。また、イヌ組織球性肉腫細胞を移植した担癌マウスモデルにおいて、DHAの非経口投与により腫瘍の増大が有意に抑制された。以上の結果から、1)現在使用されているアルテミシニンでは経口的吸収率が低く臨床的抗腫瘍効果が得られない可能性が高いこと、2)高力価アルテミシニン誘導体であるDHAがイヌ腫瘍細胞において、鉄触媒反応によるフリーラジカル産生を介して細胞傷害性を示すこと、3)DHAの細胞傷害効果は細胞内鉄含有量に比例すること、4)担癌マウスモデルにおいて、DHAの非経口投与はin vivo抗腫瘍効果を示すことが明らかとされた。これら研究結果は、アルテミシニン誘導体の臨床応用における現状での問題点を明らかにし、今後抗腫瘍薬として有効に応用する上で重要な基礎的情報となりうると判断された。

以上のように申請者は、イヌ悪性腫瘍に対するアルテミシニン誘導体の抗腫瘍効果作用機序の解明および薬物動態学的解析により、これら薬剤の臨床応用に向けて重要な知見を提示した。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者細谷謙次氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有する者と認めた。