HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Dasatinibの一時的曝露による持続的細胞増殖抑制効果の検討および胸水発症メカニズムの解明［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 青山, 剛 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(臨床薬学) |
| Dissertation Number | 甲第13967号 |
| Issue Date | 2020-03-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/77986 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Tsuyoshi_AOYAMA_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 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　青 山　剛

審査担当者　主査　教 授　菅原　満
副査　教 授　井関　健
副査　准教授　武隈　洋
副査　准教授　小林正紀

学位論文題名
Dasatinib の一時的曝露による持続的細胞増殖抑制効果の検討
および胸水発症メカニズムの解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

現在、本邦では慢性骨髄性白血病(CML)に対して、BCR-ABL Tyrosine kinase inhibitor (TKI)が薬物治療のファーストラインとして使用されており、従来の治療方法より高い治療効果が報告されている。Imatinib はトラフ血中濃度と治療効果との間に相関があることが報告されており、血中濃度を一定濃度に維持する必要があるが、一方、申請者は Dasatinib で治療している患者において、低用量やコンプライアンス不良例にも関わらず治療効果が維持される症例を経験したことから、その治療効果および副作用発現のメカニズムを明らかにする目的で本研究を計画した。

白血病来細を用いて検討した結果、Dasatinib および Nilotinib は、一時的曝露により、その後曝露濃度が低下してもある程度の持続的細胞増殖抑制効果を有することが示唆された。また、TKI の持続的細胞増殖抑制効果には細胞内蓄積量が重要であり、MDR-1 による薬物排出の影響を受けることが示された。さらに、Dasatinib ではその効果に MDR-1 が強く影響を与えるが、Nilotinib ではその影響が少なく、隔日投与した場合においても、耐性による影響が少ないことが示唆された。これらの結果は、TKI を用いる治療の新たな治療計画を提案するために有用な知見と考えられる。

申請者はまた、Dasatinib の特徴的な副作用である胸水発現のメカニズムを明らかにするために、血管内皮細胞を用いて各 TKI 曝露時の影響を検討した。その結果、Dasatinib による血管透過性亢進には cAMP が直接的または間接的に関与していることが示された。胸水の発生は治療中断の主要因であり、治療効果に大きな影響を及ぼす。cAMP シグナル経路を活性化することにより Dasatinib による胸水を予防し得る可能性があり、本結果は、安全な薬物治療の提供に貢献することが期待される。

４人の審査担当者による審査の結果，本論文は学位論文の水準に達しており，申請者は博士（臨床薬学）を受けるに十分な知識と能力を有しているものと認めた。