

論文審査の結果の要旨

多発性骨髄腫の分子標的治療導入後血流感染合併リスクおよび小細胞肺癌細胞 Lu-165 細胞活性に果たす電位依存性ナトリウムチャネルの役割

Risk of Blood Stream Infection during Molecular Targeting Pharmacotherapy in Multiple Myeloma and Role of Voltage-Gated Sodium Channel in Cell Viability of SCLC Cell Line Lu-165

論文提出者 清水 幸宏 (Shimizu, Yukihiro)

悪性腫瘍に対する薬物治療では、近年、細胞傷害性抗癌剤治療や放射線療法に加えて、分子標的治療や免疫療法が導入されることにより、有効性や安全性に優れた治療レジメンが展開されている。分子標的治療薬は、癌細胞に特異的に発現している標的分子に対して作用することにより、正常細胞への有害作用が軽減されている薬物である。しかしながら、分子標的治療に伴う有害事象も少なからず報告され、そのマネジメントが重要な課題となっている。特に、多発性骨髄腫患者における感染症の発症は、生命予後に直結する重要な問題である。そこで申請者は、多発性骨髄腫患者における分子標的治療導入後の血流感染症発症の危険因子について、後方視的研究により解析した。その結果、多発性骨髄腫患者における血流感染症の発症率は、分子標的治療群の方が細胞傷害性抗癌剤治療群よりも低いものの、分子標的治療群でも血流感染症が発症すること、さらに、この血流感染症発症の危険因子として、分子標的治療群ではリンパ球低下症が関与

すること、一方、細胞傷害性抗癌剤治療群では Forth line 以降の治療が関与することを見出した。血流感染症発症の危険因子として、従来よく知られている好中球減少症が検出されなかった背景には、好中球減少症に対する感染症対策（顆粒球コロニー刺激因子製剤投与など）が影響しているものと推察される。したがって、多発性骨髄腫患者への分子標的治療導入後の血流感染症に対するマネジメントとして、好中球減少症のみならず、リンパ球低下症に対する対応も重要であることが示唆された。これらの知見は、分子標的治療薬を用いた今後の薬物治療に有益な情報を提供するものである。

一方、申請者は、上述の臨床研究と並行して、小細胞肺癌細胞株 Lu-165 細胞の細胞活性に果たす電位依存性ナトリウムチャネルの役割に関する基礎研究を行った。小細胞肺癌において、血清 Na^+ 濃度の低下は予後規定因子の一つとされており、その原因として、小細胞肺癌細胞からのアルギニン・バソプレシンの過剰分泌（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群：SIADH）が関与すると考えられている。先行研究において、小細胞肺癌細胞株 Lu-165 細胞は、アルギニン・バソプレシンを産生・分泌すること、また、このアルギニン・バソプレシンの産生・分泌は、電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬であるフェニトインによって抑制されることが明らかとなっているが、その作用機序は不明である。そこで、本研究では、Lu-165 細胞に対するフェニトインの影響を解析し、その結果、Lu-165 細胞の生存率がフェニトインによって低下することを見出した。即ち、フェニトインは、小細胞肺癌細胞株に対する抗悪性腫瘍活性を有し、この抗悪性腫瘍活性を介して小細胞肺癌細胞株からのアルギニン・バソプレシンの過剰分泌を抑制する可能性が示唆された。本研究は、悪性腫瘍に対するフェニトインの作用機序、特に、電位依存性ナトリウムチャネルの関与に関して結論を導くには

不十分ではあるものの、小細胞肺癌治療における新規標的分子の同定に向けて、研究の進展が期待される。

以上、本研究は、悪性腫瘍に対する分子標的治療に関して、基礎および臨床の両面から新たな知見を提供するものであり、博士（薬学）の学位に値すると評価される。

令和元年 8 月 29 日

主査	明治薬科大学	教授
	菱 沼	滋 印
副査	明治薬科大学	教授
	花 田 和	彦 印
副査	明治薬科大学	准教授
	鈴 木 俊	宏 印