

Assessment of antitumor activity and acute peripheral neuropathy of 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016)

著者	上野 貴雄
著者別表示	Ueno Takayoshi
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4166号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2297/43532

doi: 10.2147/IJN.S60564



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2485 号 氏名 上野 貴雄

論文審査担当者 主査 矢野 聖二

副査 中田 光俊

山田 正仁



学位請求論文

題名 Assessment of antitumor activity and acute peripheral neuropathy of 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016).
(ダハプラチン誘導体ミセル (NC-4016) の抗腫瘍効果と急性神経障害の検討)

掲載雑誌名 International Journal of Nanomedicine. 第 9 巻第 1 号. 3005 頁~3012 頁
平成 26 年 6 月掲載

本論文はダハプラチン（一般名：オキサリプラチン）を内包した新規ミセル化薬剤についての論文である。オキサリプラチンは、従来の抗癌剤に対して感受性の低い大腸癌細胞株に強い活性を示し、大腸癌の治療薬としての開発が進められた。第 3 世代の白金錯体系抗悪性腫瘍剤であり、シスプラチンやカルボプラチンとの交叉耐性を示さず、用量規定因子は神経障害で毒性のプロフィールも異なることから、現在は他の癌腫への適応拡大の可能性が検討されている。

抗癌剤を一定の大きさのミセルに内包することで、血中での安定性向上と癌組織に集積しやすくなる特徴を有することが知られている。本研究では、東京大学工学部片岡一則教授によって開発されたオキサリプラチンのミセル化薬剤であるダハプラチン誘導体ミセル（以降、NC-4016）を用いて、抗腫瘍効果増強と神経障害軽減の可能性を検討している。

実験 1 では、頭頸部癌 cell line でのオキサリプラチンと NC-4016 の *in vitro* での抗腫瘍効果を、実験 2 では、KB 細胞をヌードマウスの背部皮下に播種し、*in vivo* での抗腫瘍効果を検討している。*in vitro* における抗腫瘍効果は従来のオキサリプラチンが、NC-4016 より高い抗腫瘍効果を示した。一方で、*in vivo* であるマウスにおける抗腫瘍効果は、NC-4016 において有意に腫瘍の増大を抑制していた。その理由については、実験 3 での血漿と腫瘍内のプラチナ濃度を測定から、NC-4016 の血中での安定性と腫瘍への集積増加が、高い抗腫瘍効果をもたらすと考察している。

実験 4 では、ラットへの薬剤単回投与による神経障害について検討している。機械刺激である Von Frey test と熱刺激である heat test では、観察期間中に群間で差を認めなかった。一方で寒冷刺激である Aceton test と cold test では、オキサリプラチン群においてのみスコアの上昇と通常より高い温度刺激での反応を認めた。寒冷刺激による知覚過敏は他の白金製剤では観察されない、オキサリプラチン特有の神経障害でありオキサレート基の関与が推測されている。NC-4016 がオキサレート基を含有しないことが、寒冷刺激による知覚過敏が誘発されなかったと考察している。

薬剤の反復投与による慢性神経障害や、血液毒性や肝障害などその他の毒性についてのさらなる検討も必要であるが、本邦で開発された新規ミセル化薬剤についての可能性を示す新しい知見であり、学位に値すると思われる。