

氏 名	佐 野 達 志
(ふ り が な)	(さ の た つ し)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 29 年 6 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons (5-フルオロウラシル誘起腸炎に対するラフチジンの知覚神経を介した効果)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 田 中 慶 太 朗 教授 林 道 廣

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背 景・目 的】

消化管粘膜傷害は化学療法の主要な副作用の一つであり、主な症状として重篤な下痢や脱水のほか嘔気嘔吐、食思不振がある。抗がん剤は重篤な下痢を伴う腸炎を誘起することが知られており、しばしば減薬が必要となり、時に休薬する必要性が生じる。治療中断を余儀なくされることもあり、臨床におけるがん化学療法を行う上で大きな問題となっている。しかし、その病態については不明な部分が多く、予防・治療法も確立されていない。5-フルオロウラシル（以下 5-FU）は代表的な抗がん剤の 1 つであり、化学療法に広く用いられ

ているが、しばしば腸炎をきたす。5-FU 誘起腸炎は直接的な細胞毒性やアポトーシス、上皮の増殖抑制や炎症反応といった複数のプロセスが関与していると考えられるが、詳しいことはわかっていない。一方 H2 受容体拮抗薬であるラフチジンは、逆流性食道炎や消化性潰瘍といった上部消化管疾患に用いられているが、この薬剤は酸分泌抑制作用のほか、知覚神経を介した消化管の粘膜保護作用を有することが知られている。さらに動物実験モデルにおいては粘液細胞におけるムチン産生を直接刺激することが分かってきており、抗がん剤に起因する腸炎予防に有効であるとする報告もある。しかしそのメカニズムもまた解明されていないのが現状である。本研究では、5-FU 誘起腸炎に対するラフチジンの効果について、知覚神経との関連を中心に検討した。

【方 法】

雄性 C57BL/6 および TRPV1 遺伝子欠損マウスに 5-FU (50 mg/kg) を 1 日 1 回 6 日間連続腹腔内投与することにより腸炎を惹起した。ラフチジン (3~30 mg/kg) は 1 日 2 回 6 日間連続経口投与し、その効果を検討した。また対象として、同じく H2 受容体拮抗薬であるファモチジン(30 mg/kg)を 1 日 2 回 6 日間連続経口投与し、その効果を検討した。知覚神経麻痺マウスは大量のカプサイシンを前処置することにより作製した。評価項目は、症状(体重減少と下痢)や小腸絨毛および腺窩の変化、MPO 活性、炎症性サイトカイン (TNF- α と IL- β)、アポトーシス、産生粘液の変化とした。

【結 果】

5-FU の連続投与は顕著な体重減少および下痢を誘起し、6 日目には小腸絨毛の短縮および腺窩の破壊に特徴付けられる腸炎の発生が観察された。ラフチジンの投与は体重減少および下痢、さらに腸炎の発生を用量依存的に抑制した。これに対し、ファモチジンの投与は症状および腸炎の発生に何ら影響を及ぼさなかった。MPO 活性および TNF- α と IL- β の mRNA 発現は 5-FU の連続投与により上昇したが、ラフチジンの投与により有意に減少した。ラフチジンによる 5-FU 誘起腸炎に対する抑制効果は、知覚神経麻痺マウスあるいは

TRPV1 遺伝子欠損マウスではほぼ完全に消失した。5-FU 初回投与 24 時間後には腺窩にアポトーシス誘導が観察されたが、このアポトーシス誘導はラフチジンの投与によって何ら影響を受けなかった。杯細胞や小腸粘液層に見られる Alcian Blue-PAS 陽性粘液は 5-FU の連続投与により著明に減少したが、ラフチジンの投与はこれを緩徐にした。

【考 察】

ラフチジンは、5-FU 誘起腸炎に対して抑制効果を発揮することが判明した。この効果は、知覚神経の活性化を介して、粘液を増生することによる粘膜保護作用と推察される。ラフチジンによる知覚神経の活性化には、TRPV1 は直接関与しないことがこれまでに明らかになっているが、本研究より TRPV1 シグナルの存在は必須であることが明らかになった。従って、ラフチジンはがん化学療法時の胃粘膜傷害のみならず、腸炎に対しても有益な作用を有していることが期待される。

論文審査結果の要旨

抗がん剤による重篤な下痢は、しばしば化学療法の継続を困難にすることがあるが、その病態については不明な点が多く、予防・治療も確立されていないことは、化学療法分野における今後の課題の一つである。

申請者は、H2 受容体拮抗薬であるラフチジンが酸分泌抑制作用のほか、知覚神経を介した消化管の粘膜保護作用を有することに着目し、5-フルオロウラシル (5-FU) を用いた実験的マウス腸炎モデルに対する効果について検討した。この研究を通してラフチジンが、5-FU 誘起腸炎に対して抑制効果を発揮することを確認し、この効果が、知覚神経の活性化を介した粘液増生による粘膜保護作用であると推察するに至った。5-FU 誘起腸炎に対する薬剤の抑制効果を追求することは、抗がん剤による腸炎の病態を解明する 1 つの手がかりになると考えられる。さらにラフチジンによる知覚神経の活性化には、TRPV1 は直接関与しないことがこれまでに明らかにされているが、この研究により TRPV1 シグナルの存在は必須であることを明らかにした。このことは、ラフチジンの知覚神経を介した粘膜保護効果のメカニズムに関しても新たな知見である。以上より、ラフチジンが臨床におけるがん化学療法における腸炎に対しても有益な作用を有していることが期待され、抗がん剤治療を受ける患者へ寄与する研究と言える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of physiology and pharmacology 68(1): 79-90, 2017 〈オンライン掲載〉