

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
関 島 龍 治	主 査 教 授 石 坂 信 和 副 査 教 授 瀧 内 比 呂 也 副 査 教 授 勝 間 田 敬 弘 副 査 教 授 花 房 俊 昭
主論文題名  Impact of platinum-based chemotherapy on the progression of atherosclerosis (白金製剤併用抗癌剤治療の動脈硬化に及ぼす影響についての研究)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《緒 言》  婦人科悪性腫瘍において、卵巣癌や子宮内膜癌に対する治療は手術及び術後抗癌剤が標準的な治療であり、白金製剤の登場により治療成績は上昇し、長期生存がある程度可能となってきた。このことから、原疾患に対する治療のみを目的とするだけでなく、癌克服女性のヘルスケアにも対応する必要性と重要性が認識され始めている。しかし、白金製剤を中心とした術後抗癌剤治療が心血管系へ及ぼす影響、特に動脈硬化に対する影響については未だ明確でなく、報告も少ない。動脈硬化は血管内皮機能の障害を発端として、それに伴う血管内皮細胞からの一酸化窒素( NO: nitric oxide )産生機能の低下および高脂血症を含む脂質代謝異常が中長期的に血管平滑筋の弾性力の低下を引き起こすことで生じるとされている。今回申請者は、卵巣癌や子宮内膜癌における臨床的研究及び基礎的研究により、白金製剤併用抗癌剤治療の動脈硬化および血管内皮機能について検討した。	

## 《対象及び方法》

当科で 2006 年から 2008 年までに外科的根治術および術後抗癌剤治療として TC (paclitaxel+carboplatin) 療法を 3~6 コース行った卵巣癌患者 26 例、子宮内膜癌患者 21 例で、悪性腫瘍や心血管疾患の既往がなく、ホルモン補充療法やステロイドホルモン治療を受けていない患者を対象とした。

1. 治療前、および抗癌剤治療終了 12 ヶ月後において血圧、血清中性脂肪を含む血清脂質、糖尿病スクリーニングの項目について比較検討を行った。
2. 動脈硬化の初期変化と考えられる血管内皮細胞の障害を血流依存性血管拡張 (FMD: flow mediated dilation) を用いて検討した。また、内皮非依存性の血管拡張について抗癌剤投与 30 分前および投与終了 1 時間後での変化率 (%FMD) を 7.0 MHz transducer 及び Acuson128XP-10 Ultrasound Machine (Acuson, Mountain View, California, USA) で測定し、抗癌剤が及ぼす血管内皮細胞への影響を比較した。
3. 動脈の脈波が中枢から末梢へ伝播する速度を計測することで、全身の血管の硬化度の評価及び心血管障害の予測に有用である脈波伝播速 (baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity) を formPWV/ABI®で測定し、治療前および抗癌剤治療終了 12 ヶ月後で比較し、抗癌剤が及ぼす動脈硬化の影響を検討した。
4. 白金製剤である cisplatin が血管内皮細胞に及ぼす影響を *in vitro* で検討するため、ヒト臍帯静脈内皮細胞株 (HUVECs: human umbilical vein endothelial cells) を用いて検討した。cisplatin 添加による NO 産生が抑制されるか否かを Nitric Oxide 定量キット (Active Motif 社) で定量した。また、NO 産生機能に関与する細胞内シグナル伝達経路である AKT や eNOS の活性化に cisplatin が影響を与えるか否かをウエスタンブロット法を用いて解析した。

## 《結 果》

1. 卵巣癌及び子宮内膜癌患者において、手術のみを行った群では治療前と治療後で、血圧、血清中性脂肪を含む血清脂質、糖尿病スクリーニングの項目に有意な変化は認めなかったが、術後 TC 療法を行った群において、治療前と比較し治療後は血清中性脂肪の有意な上昇を認めた。

2. TC 療法直後の%FMD は投与直前と比較し有意に減少しており、血管内皮細胞の障害が引き起こされていることが示唆された。
3. baPWV を治療前と治療終了 12 ヶ月後で比較したところ、手術群では有意な上昇を認めなかったが、術後 TC 療法群では有意に上昇しており、抗癌剤により動脈硬化が進展していることが示唆された。
4. cisplatin を HUVECs に添加すると、NO 産生が抑制され、AKT や eNOS のリン酸化が抑制されたことより、cisplatin による血管内皮細胞の障害が示唆された。

#### 《結 語》

本研究の結果、白金製剤を併用した抗癌剤治療により血管内皮細胞の NO 産生障害が生じ、動脈硬化の進展に影響することが明らかになった。卵巣癌、子宮内膜癌における TC 療法において、動脈硬化やそれに伴う心血管障害への影響を念頭に管理することが重要であると考えられた。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第号	氏名	関島龍治
論文審査担当者		主査教授 石坂 信和	
		副査教授 瀧内 比呂也	
		副査教授 勝間田 敬弘	
		副査教授 花房 俊昭	
主論文題名			
<p>Impact of platinum-based chemotherapy on the progression of atherosclerosis  (白金製剤併用抗癌剤治療の動脈硬化に及ぼす影響についての研究)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>婦人科悪性腫瘍の中でも卵巣癌や子宮内膜癌に対する治療は、手術及び術後抗癌剤治療が標準的である。特に白金製剤の登場により治療成績は上昇し、長期生存がある程度可能となったが、抗癌剤治療が心血管系へ及ぼす影響、特に動脈硬化進展に対する影響は未だ明確ではない。申請者は、卵巣癌や子宮内膜癌における臨床的研究、及び基礎的研究により、白金製剤併用抗癌剤治療の動脈硬化進展および血管内皮機能に及ぼす影響について検討している。</p> <p>血管内皮からの NO の産生を評価する血流依存性血管拡張反応 (FMD: flow mediated dilation) を測定し比較したところ、抗癌剤投与直前と比較し、投与直後の FMD の変化率は有意に減少しており、抗癌剤は血管内皮細胞を障害することが示唆された。また、術後抗癌剤治療を追加した群において治療前と比較し治療終了 12 ヶ月後で血清脂質の中でも中性脂肪が有意に上昇していた。治療前及び治療終了 12 ヶ月後の baPWV を測定し比較したところ、手術のみの群は変化を認めなかったが、抗癌剤治療を追加した群において有意に上昇しており、抗癌剤治療が動脈硬化の進展に関与することが示唆された。</p>			

また、抗癌剤が血管内皮細胞からの NO 産生能を障害するか否かを培養細胞レベルで検討した。HUVECs (HUVECs: human umbilical vein endothelial cells) へのシスプラチンの添加は NO 産生を抑制した。また NO 産生に関与する細胞内シグナル伝達を検討したところ、シスプラチンは AKT や eNOS のリン酸化を有意に抑制した。

これらのことから、白金製剤を含む抗癌剤治療により血管内皮細胞の NO 産生障害と血清中性脂肪の増加が生じ、動脈硬化の進展に影響する可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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)

Climacteric 14(1): 31-40, 2011