

氏 名	渡 辺 綾 子
(ふ り が な)	(わたなべ あやこ)
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 27 年 7 月 8 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	Fibrates protect against vascular endothelial dysfunction induced by paclitaxel and carboplatin chemotherapy for cancer patients: a pilot study (婦人科悪性腫瘍患者に対するパクリタキセル、カルボプラチン併用化学治療が及ぼす血管内皮障害への影響と、フィブラートの予防効果について -予備研究)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 朝 日 通 雄 教授 内 山 和 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《 目 的 》

婦人科悪性腫瘍に対する根治手術、抗癌剤治療などの治療の向上により癌患者の延命が図られるようになった。一方で、白金製剤を中心とする抗癌剤の後期副作用として心血管疾患罹患リスクとの関係を示唆する報告がある中、そのメカニズムは不明であった。我々は今までに、婦人科悪性腫瘍に対する Paclitaxel-Carboplatin 併用療法(TC 療法)後に血管内皮機能が急速に低下し、TC 療法後の中性脂肪(TG)の有意な上昇がそのメカニズムの一つである可能性を報告してきた。一般に、TG は肝、筋、脂肪組織における脂質代謝経路の異常、特に核内受容体の 1 つ peroxisome proliferator- activated receptor α (PPAR α)の障害で上昇する。そこで今回、婦人科悪性腫瘍患者に対する TC 療法後の血管内皮障害が

PPAR α の機能不全によるものではないかと考え、臨床的な解析と、Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs) を用いた基礎研究で検討した。

《対象・方法》

(1) 臨床研究

大阪医科大学産婦人科で2006年から2012年までに根治術および術後TC療法を行った患者の内、当大学倫理委員会の承認を得た書面にて同意を得られた45例（卵巣癌23例、子宮内膜癌22例）を対象とした。術後TC療法はPaclitaxel (PTX、175mg/m²)、Carboplatin(CBDCA、AUC 5 mg/ml/min)を3週間毎に6周期行った。Screening periodとして2006年12月～2009年12月の間に治療を行った28例を、①TC療法中に高TG血症を来したElevated TG群 (n=19)と、②TC療法中に高TG血症を呈さなかったStable TG群 (n=9)に分けた。Intervention periodとして2010年1月～2012年11月の間に同治療を行った17例を、②TC療法中に高TG血症を呈さなかった症例 (n=6)は上記のStable TG群に組み込み、③TC療法中に高TG血症を呈し治療期間中にBezafibrate (Fib) 400 mg/日を開始した症例はFibrate群(n=11)とし、以上3群で比較検討した。TC療法前と6周期施行後に脂質プロファイリングとペントラキシン3、高感度CRP (hsCRP) の測定と、血流依存性血管拡張反応検査 (flow-mediated dilatation : FMD)を行い比較した。

(2) 基礎研究

HUVECsを用い抗癌剤によるNO産生、PPAR α 機能への影響とFibによる改善効果について、NO産生及びPPAR α activity assayで検討した。

《結 果》

- (1) TC療法中に変化のあった脂質プロファイリングはTGのみであり、特に67.9%の症例で高TG血症を認めた。Fibrate群ではTC療法中に上昇したTG(平均 $\pm$ S.D. 262.5 $\pm$ 91.1 mg/dl) がFib内服後に正常範囲内(102 $\pm$ 45.7 mg/dl)に低下した。TC療法前の%FMDは各群間で有意差を認めなかったが、TC療法後の%FMDは、stable TG

群(中央値 3.7%)、Elevated TG 群(2.3%)と比較して Fibrate 群(5.1 %)で有意に高かった。ペントラキシン 3 の上昇率を比較すると、Stable TG 群は 12.1 倍、Elevated TG 群は 11.8 倍と有意に上昇したが、Fibrate 群は 8.3 倍と 3 群間で最も有意に低値であった。さらに TC 療法前後の %FMD の低下率とペントラキシン 3 の上昇率の関係を検討すると負の相関($r=0.421$, $p<0.05$)を認めた。hsCRP は有意な差は認められなかった。

- (2) HUVECs に CDDP、CBDCA、PTX を添加すると NO 産生は有意に減少したが、Fib の前添加により改善した。PPAR α 活性も同様に CDDP、CBDCA の添加により有意に低下し、Fib の前添加で改善したが、PTX による PPAR α 活性の低下は Fib で改善しなかった。

《考 察》

本研究により TC 療法が及ぼす血管内皮機能障害について、抗癌剤の直接的な血管内皮細胞障害、血管内皮細胞の PPAR α 障害(代謝障害)、TC 療法で生じた高 TG 血症による血管内皮細胞障害の 3 つのメカニズムが考えられた。

以上より TC 療法で生じた血管内皮障害を Fib は直接的のみならず、PPAR α 活性の改善や脂質代謝改善を通して間接的に改善している可能性がある。

本研究の限界として、TC 療法後に TG が上昇した症例に対してのみしか Fib を投与しておらず、ランダム化比較試験ではないことが挙げられる。また、Fib による血管内皮保護作用が将来の動脈硬化性疾患予防となるかどうかは、現時点では不明であり、さらなる長期的観察が必要である。

論文審査結果の要旨

婦人科悪性腫瘍に対する外科的根治手術、抗癌剤などの治療の向上により癌患者の延命が図られるようになった。しかし白金製剤を中心とする抗癌剤の後期副作用として、心血管疾患罹患リスクとの関係を示唆する様々な臨床報告がある中、そのメカニズムは不明であった。本研究は婦人科悪性腫瘍に対する Paclitaxel-Carboplatin 併用療法 (TC 療法)誘発性の血管内皮障害の原因究明と予防法について検討したものである。

申請者らは婦人科悪性腫瘍患者 45 例を対象とし、TC 療法中に高 TG 血症を来した Elevated TG 群 (2006～2009 年、19 例)、TC 療法中に高 TG 血症を呈さなかった Stable TG 群 (2006～2012 年、15 例)、TC 療法中に高 TG 血症を呈し治療期間中にベザフィブラート(Fib)を開始した Fibrate 群 (2009～2012 年、11 例)の 3 群に分け、動脈硬化リスク因子、%FMD、ペントラキシン 3 について後方視的に比較検討した。さらに基礎的検討としてヒト臍帯静脈内皮細胞株を用い、抗癌剤と Fib による NO 産生能への影響と、PPAR α 活性への影響について検討した。

TC 療法中に変化のあった脂質プロファイリングは TG のみであり、特に 67.9%の症例で高 TG 血症を認めた。TC 療法後の%FMD は全群で有意に低下したが、Fibrate 群は他の 2 群に比べ低下が有意に穏やかであった。TC 療法前後の血清ペントラキシン 3 は全群で有意に上昇したが、上昇率は Fibrate 群が有意に低かった。TC 療法前後の%FMD の低下率とペントラキシン 3 の上昇率の関係は負の相関を認めた。基礎的検討では TC 療法は血管内皮細胞局所での PPAR α 抑制作用を有した。Fib の前投与により Carboplatin、Paclitaxel による NO 産生抑制と Carboplatin による PPAR α 抑制が有意に改善した。

本研究で、TC 療法は血管内皮細胞への直接作用、PPAR α 抑制を介した作用、TG 上昇を介した作用、以上 3 つのメカニズムにより内皮細胞障害を引き起こすことを示唆し、Fib の内服はそれらを予防する可能性があることを初めて示した。今後のランダム化比較試験と、婦人科悪性腫瘍治療患者の長期的な動脈硬化性疾患の追跡報告が Fib による予防効果の評価のために期待される。

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)

International Journal of Clinical Oncology

2014 Dec 26. doi: 10.1007/s10147-014-0779-y

<オンライン掲載> In press