

論 文 内 容 要 旨

| | | | |
|---|---|-----|---------|
| 報 告 番 号 | 甲 薬 第 2 1 0 号 | 氏 名 | 中 島 貴 子 |
| 学 位 論 文 題 目 | がん化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎動物モデルの作製および口腔 粘膜炎治療薬に関する基礎的研究 | | |
| <p>本研究は、がん化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎へのアプローチとして2つの新規ラット口腔粘膜炎モデルを作製し、これらモデルの口腔粘膜炎の発症の特徴を、肉眼的観察と病理組織学的解析および遺伝子の発現量により明らかにした。これらモデルを用いて、新規口腔粘膜治療薬としてレバミピド液剤の製剤設計とその評価を試みた。</p> <p>【ラット焼灼口腔粘膜炎モデル】 ラット口腔粘膜にモノポーラーを用い焼灼することで口腔内潰瘍を作製した。この口腔粘膜炎モデルは、惹起5日後に潰瘍面積が最大となり、徐々に自然治癒が起ることを確認した。病理組織学的評価から、潰瘍の悪化に伴い、著名な炎症性細胞浸潤、骨格筋の壊死等が認められた。潰瘍面積が最大となるまで5日間を要することと、潰瘍期から回復期に至る組織学的変化は、臨床における口腔粘膜炎の潰瘍期から回復期過程に類似していると考えられた。本モデルは、口腔粘膜炎に対する薬剤の潰瘍治癒促進過程における評価系として有用であると考えられた。</p> <p>【ラット放射線誘発口腔粘膜炎モデル】 X線をラットの口吻部だけに単回照射することにより、舌炎モデルを作製した。X線照射7日後に舌に潰瘍性病変が観察された。潰瘍性病変の発現に伴い、摂餌量並びに摂水量の減少が見られ、体重の減少が確認された。病理組織学的検討においては、照射1日目より基底細胞の細胞増殖が停止し、細胞の壊死・変性により糜爛並びに潰瘍へと進展することが示された。これらの病変は7日後ピークとなり、自然治癒が進むとともに減少した。また、舌炎における炎症性サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現量推移は、舌炎の傷害形成から修復過程における舌傷害の重症度の変化推移と良く相関していることが示された。</p> <p>【ラット口腔粘膜炎モデルに対し有効なレバミピド液剤の開発】 胃炎・胃潰瘍の治療薬であるレバミピドの粘膜修復作用に着目して、がん化学放射線療法時に頻発する口内炎の治療薬としてレバミピドの液剤化を試みた。ラット焼灼口腔粘膜炎モデルを用いた評価により、治癒効果を高める為には、レバミピド粒子をサブミクロン化するとともに、製剤濃度を高濃度化しつつ、適度な粘性を付与することが重要であり、投与方法は口腔内投与が好ましいことが示唆された。最終化したレバミピド液剤は、ラット口腔内潰瘍に対する用量依存的な治癒促進効果を示し、臨床に近いラット放射線誘発舌炎モデルに対しても潰瘍の縮小効果が確認された。</p> <p>これらの結果より、両口腔粘膜炎モデルは、がん化学放射線療法に伴う口腔粘膜炎の発症機序解に有用であるとともに、口腔粘膜炎に対する薬剤の開発に対して汎用性の高い薬剤評価系モデルとし期待される。また、本研究において最終化したレバミピド液剤は、がん治療上の問題となっている化学療法や化学放射線療法時に頻発する口内炎に対する治療薬として、有用な製剤として期待される。</p> | | | |