



論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 221 号	氏 名	小中 健
審査委員	主 査	川 添 和 義	
	副 査	柏 田 良 樹	
	副 査	石 澤 啓 介	

学位論文題目

抗がん剤の副作用に対する生薬抽出物および漢方薬の有効性に関する基礎的検討

審査結果の要旨

本論文は、抗がん剤治療における副作用発現に対して利用されている漢方薬や生薬成分が、薬理的にどのようなメカニズムで効果を示しているのかを、細胞モデルを利用して明らかにしようとした研究である。これまで漢方薬などは実際に臨床に利用されているがそのメカニズムまでは顧みられておらず、エビデンスの蓄積が十分ではないため臨床利用の広がりには限定的であった。今回、申請者はビノレルビン (VNR) による血管障害とパクリタキセル (PTX) による末梢神経障害を取り上げ、それぞれ、HUVEC と PC12 をモデルとして漢方薬等がこれら細胞の抗がん剤による障害に対する影響について研究を進めた。その結果、VNR の血管障害に関する実験において、葛根湯の構成生薬の一つであるマオウの成分が持続的な細胞内カルシウム濃度上昇を来すことを見いだした。そこで、詳細にシグナルの変化を調べた結果、AMPK 経路を介して NO 合成酵素のリン酸化を維持することで抗がん剤による細胞障害を受けにくくしていることを明らかにした。一方、PTX による末梢神経障害に関する実験では、芍薬甘草湯、加味逍遙散のエキス製剤成分が PTX によって惹起した神経樹状突起の退縮を回復させるという現象を見いだした。この機序を明らかにする目的で関与するシグナルを精査した結果、漢方薬が Erk と Akt の両方のリン酸化を促進することで樹状突起の進展を促している可能性を明らかにした。いずれの研究も天然医薬品の薬理的アプローチを行ったものであり、臨床薬学的に重要且つ新しい知見を含むものである。また、今回、得られた結果は漢方薬などの臨床応用に係る重要なエビデンスにつながるものであることから、本論文は博士論文として適当であると判断した。