




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第690号	氏名	相場崇行
審査委員会委員	主査氏名	濱田文彦	
	副査氏名	藤木 稔	
	副査氏名	安藤 忠助	
<p><u>論文題目</u> Efficacy of cooling therapy and α-lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model (動物モデルにおける抗がん剤脱毛に対する皮膚冷却療法とαリポ酸誘導体の治療効果)</p> <p><u>論文掲載雑誌名</u> Cancer Science</p> <p><u>論文要旨</u></p> <p><u>【目的】</u> 抗がん剤脱毛 (chemotherapy-induced alopecia: CIA) は様々な抗がん剤により起こる有害事象であり、がん患者の Quality of Life に大きな影響を与える。本研究では動物モデルを用いて CIA に対する効果が確認されている α-lipoic acid derivative (ALAD) および皮膚冷却療法の作用機序を明らかにし、治療効果を評価することを目的とした。</p> <p><u>【研究対象および方法】</u> 毛包周期を成長期に揃えた ICR マウスの腹腔内に cyclophosphamide (CYP) を投与して脱毛モデルを作成した。介入群においては、CYP 投与前後2時間の背部皮膚冷却 (Cooling 群)、または ALAD (1% DHLHzn, 白色ワセリン混合) を8日目から評価日まで1日1回塗布 (ALAD 群) を行った。Control 群、ALAD 群、Cooling 群、CYP 群、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群の6群を設定し、背部皮膚の脱毛程度 (Alopecia score: AS)、毛包径、Insulin-like growth factor -1 (IGF-1)、二光子顕微鏡を用いた血管透過性、免疫染色を用いた毛包周囲の血管内皮細胞のアポトーシスについて検討した。</p> <p><u>【結果】</u> AS は16および24日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群で有意に改善した。毛包径は10日目の評価において CYP 群と比較し CYP+Cooling 群で有意に高値であった。IGF-1 は16日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群で有意に高値であった。血管透過性評価では、10日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群で有意に血管外デキストラン漏出量が低値であった。毛包周囲の血管内皮細胞のアポトーシス評価では、10日目の評価においてアポトーシス細胞数は CYP 群と比較し CYP+ALAD 群で有意に減少した。</p> <p><u>【結論】</u> CYP 誘発脱毛マウスモデルにおいて、皮膚冷却法と ALAD は血管透過性を制御し、脱毛の回復を促進した。いずれも有効な抗がん剤脱毛治療法となる可能性が示された。</p> <p>本研究では、マウスをモデルとして抗がん剤脱毛に対する ALAD および皮膚冷却療法の作用機序が明らかにされ、加えて両者がともに抗がん剤脱毛の有効な治療法になりえることが明確に示されている。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験

の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 ① 課・論	第690号	氏名	相場 崇行
審査委員会委員	主査氏名	濱田 文彦	②
	副査氏名	藤木 穂	③
	副査氏名	安藤 忠助	④

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

- ①ヒト並びにマウスのヘアサイクル（毛周期）の差異を述べ、本研究において冷却方法・持続時間の妥当性を考察せよ。
- ②Early phaseにおいてALAD群並びにCooling群の毛包径がControl群と比較し大きい傾向を示す理由を考察せよ。
- ③皮膚冷却法と対比し、ALADの血管内皮細胞アポトーシス制御作用によるCIA早期回復効果を解釈・説明せよ。
- ④CYPの腹腔内投与をした際の、薬物血中濃度は判明しているのか？それに合わせて、血中濃度が高い時間、皮膚冷却するというのも選択肢として考えられるか？
- ⑤冷却と抗酸化物質投与の併用の結果についてどのように考えられるか？
- ⑥IGF-1による脱毛抑制作用、発毛促進作用の報告はあるか？
- ⑦今回の実験にCYPを選んだ理由は？
- ⑧乳がん患者等へのホルモン療法による脱毛とCYPによる脱毛とでは、そのメカニズムが異なるのか？
- ⑨ALADおよびCoolingの効果を測る指標として毛包径を選んだ理由は何か？
- ⑩IGF-1はどの細胞が分泌するのか？毛周期を成長期に誘導するメカニズムは？
- ⑪皮膚全体をすりつぶしてIGF-1量をELISAで測定するより、抗IGF-1抗体を用いた免疫染色等を行った方がノイズの少ないデータが得られるのではないか？
- ⑫抗酸化物質の投与が腫瘍の発生を促進するという報告が見られるが、ALAD投与がこのような影響を及ぼすことはないか？

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 相場崇行

論 文 題 目

Efficacy of cooling therapy and α -lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia
in an animal model

(動物モデルにおける抗がん剤脱毛に対する皮膚冷却療法と α リポ酸誘導体の治療効果)

要 旨

緒 言(目的)

抗がん剤脱毛(chemotherapy-induced alopecia : CIA)は様々な抗がん剤により起こる有害事象であり、がん患者の精神面や Quality of Life に大きな影響を与える。CIA に対して頭皮冷却療法が一定の予防効果を示し最も臨床で用いられているが、いまだ満足できる治療効果は得られてない。一方、我々は毛包周囲での血管透過性亢進が CIA の病態の一要素であることを明らかにし、また強力な抗酸化物質 α リポ酸誘導体(α -lipoic acid derivative : ALAD)の CIA に対する効果を報告してきた。本研究では CIA に対する皮膚冷却療法と ALAD の作用機序を明らかにし、治療効果を検討する。

研究対象及び方法(材料を含む)

本研究では、3 週齢の Institute of Cancer Research マウスを用いた。脱毛モデル作成に抗がん剤 : cyclophosphamide (CYP) を、介入治療には冷却装置 : チラー (CF302L, Yamato Scientific co., ltd.)、 α リポ酸誘導体 : DHLHisZn (DHLHZn, IWAKI & CO., LTD.)を用いた。マウスの毛包周期を成長期に

揃えるため背部の毛を抜毛し (0日目)、9日目に CYP (120 μ g/mg)を腹腔内投与し抗がん剤脱毛モデルを作成した。介入群においては、CYP 投与前後 2 時間の背部皮膚冷却 (冷却群)、または 1% DHLHZn (白色ワセリン混合) を 8 日目から評価日まで 1 日 1 回塗布 (ALAD 群) を行った。Control 群、ALAD 群、冷却 (Cooling) 群、CYP 群、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群の 6 群を設定し、背部皮膚の脱毛程度 (Alopecia score : AS)、毛包径、Insulin-like growth factor -1 (IGF -1)、二光子顕微鏡を用いた血管透過性、免疫染色を用いた毛包周囲の血管内皮細胞のアポトーシスについて検討した。

結果

AS について、16 および 24 日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群は有意に改善した。毛包径について、10 日目の評価において CYP 群と比較し CYP+Cooling 群は有意に高値であった。IGF -1 について、16 日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群で有意に高値であった。血管透過性評価について、10 日目の評価において CYP 群と比較し CYP+ALAD 群および CYP+Cooling 群は有意に血管外デキストラン漏出量が低値であった。毛包周囲の血管内皮細胞のアポトーシス評価について、10 日目の評価においてアポトーシス細胞数は CYP 群と比較し CYP+ALAD 群は有意に減少した。

考察

皮膚冷却および ALAD 塗布は CIA の早期回復効果を示し、いずれも CYP の血管透過性亢進作用を抑制した。皮膚冷却はその血管収縮作用により、ALAD は血管内皮細胞のアポトーシス制御作用により、それぞれ毛包周囲の血管透過性を抑制し、抗がん剤脱毛に対する効果を示した可能性がある。

結語(まとめ)

CYP 誘発脱毛マウスモデルにおいて、皮膚冷却法と ALAD は血管透過性を制御し、脱毛の回復を促進した。いずれも有効な抗がん剤脱毛治療法となる可能性を示した。