

氏名	赤 堀 弘 典
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3107号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	ヒト型トロンボポエチンの血小板減少改善効果に関する研究
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 土屋 友房 教授 藤崎 憲治 教授 大森 齊

学位論文内容の要旨

ガンの化学療法および放射線療法において副作用として、血小板減少症が発症することはよく知られている。この血小板減少症に有効な薬物を開発する目的で、今回クローニングに成功したヒト型トロンボポエチンの各種血小板減少モデルに対する効果を検討した。

正常マウスにヒト型トロンボポエチン(PEG-rHuMGDF)を皮下投与した際、巨核球前駆細胞の増殖および巨核球の成熟が刺激され、血小板数が用量依存的に增加了。マウスにマイトイマイシンCを投与することによる血小板減少モデルにPEG-rHuMGDFを連日投与した結果、巨核球前駆細胞数および巨核球数の減少が有意に防止され、血小板減少症が改善した。サルにニムスチンを投与することにより生ずる血小板減少症に対しても、PEG-rHuMGDFは、用量依存的な改善効果を示した。また、高用量では好中球減少改善効果も認められた。血液生化学値、炎症性タンパク質濃度および血液凝固パラメーターには影響を与えたなかった。つぎに、マウスに放射線照射およびカルボプラチニン投与することによる血小板減少モデルを用いて、PEG-rHuMGDFの至適投与方法を検討した。その結果、処置翌日から総投与量を一定にしてPEG-rHuMGDFを連日、隔日もしくは単回皮下投与した場合、隔日および単回投与群で連日投与群に比して強力な血小板減少改善効果が認められた。以上の結果から、PEG-rHuMGDFを血小板減少惹起後早期に投与することが至適な投与方法であることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

癌の化学療法や放射線療法の際、副作用として血小板減少症が発症する可能性は非常に高い。本研究は癌治療時に頻発する血小板減少症に有用な薬物を開発する目的で行なわれた。

申請者らによりクローニングに成功したヒト型トロンボポエチン (PEG-rHuMGDF) の各種血小板減少モデルに対する効果を検討した。まず、正常マウスに PEG-rHuMGDF を皮下投与した際、巨核球前駆細胞の増殖および巨核球の成熟が刺激され、血小板数が用量依存性に増加した。マウスにマイトイシンCを投与することにより作成した血小板減少モデルに対して PEG-rHuMGDF を連投した結果、巨核球前駆細胞数および巨核球数の減少が有意に防止され、血小板減少症が改善された。サルにニムスチンを投与することにより作成したモデルに対しても、PEG-rHuMGDF は用量依存的な血小板減少改善効果を示した。また、高用量では好中球減少改善効果も認められた、血液生化学値および血液凝固パラメーターには影響を与えなかつた。マウスに放射線照射およびカルボプラチニンを投与することによる血小板減少モデルを用いて PEG-rHuMGDF の至適投与方法を検討した結果、改善効果を示すためには単回投与で十分であり、また血小板減少惹起後早期に投与する方法が最適な投与方法であることを明らかにした。

以上の知見は、癌治療の際に生ずる血小板減少症という副作用を軽減する薬物の開発という点で有意義な研究であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。