

抗腫瘍薬の至適投薬タイミングの研究 —Docetaxel 先行投薬による Adriamycin 誘発心毒性軽減の機序解明—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 友成 真理

緒言

転移性乳癌等の治療に用いられているアドリアマイシン (ADR)・ドセタキセル (DOC) 併用療法は、高い奏効率を示す治療プロトコルであるが、重篤な副作用の発現が、その治療を制限している。当研究グループでは、両薬物を同時に投薬する従来の投薬方法と比較し、ADR 投薬に 12 時間先行して DOC を投薬

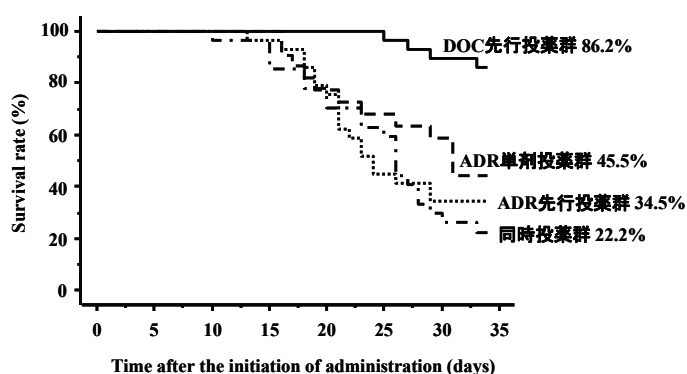


Fig. 1 Effect of DOC pre-administration on tolerance (survival)

する DOC 先行投薬で毒性を有意に軽減でき、抗腫瘍効果を増大することを明らかにした (Fig. 1)。さらに注目すべき事象として、DOC 先行投薬は、ADR 単剤投薬と比較し毒性死を有意に改善することを見出した。そこで、本研究では、DOC 先行投薬が毒性死を改善した機序の解明を行った。

第1章 ADR・DOC 併用における至適投薬方法の検討

本章では、ADRの投薬量、DOCの投薬量、薬剤の投薬回数及び投薬間隔などの条件を変更させた場合、これまでと同様に DOC 先行投薬 (DOC-ADR) 群が、ADR 単剤投薬 (ADR) 群と比較し生存率を改善することが可能であるか否か評価し、最適な投薬スケジュールを探索した。ADR と DOC の至適投薬間隔を検討した結果、DOC-ADR 群は、いずれの投薬間隔においても ADR 群と比較し有意に高い生存率を示した。なかでも、投薬間隔 12 時間群は、最も生存率が高く、最も体重減少率が小さかった。次に、ADR 及び DOC の用法・用量を変更して投薬した結果、ADR 群と比較し DOC-ADR 群はいずれの用法・用量においても有意に高い生存率を示した。以上の結果から、ADR の投薬量、DOC の投薬量、薬

剤の投薬回数及び投薬間隔に関わらず DOC 先行投薬は、毒性死を顕著に改善し、ADR によって生じる毒性死を軽減する可能性が示唆された。

第 2 章 DOC 先行投薬による ADR 誘発心毒性軽減の機序解明

本章では、DOC 先行投薬が、ADR による毒性死を軽減させた成因を詳細に説明するために、骨髄抑制、肝障害、腎障害及び心毒性を検討した。白血球数、肝障害及び腎障害においては DOC 先行投薬による根本的な毒性改善は認められなかった。一方、心電図計にて心障害を測定した結果、DOC-ADR 群は、ADR 群により発現する心障害を抑制することが明らかとなった。したがって、DOC 先行投薬によって ADR 誘発心毒性が軽減されたと考えられる。ADR 誘発心毒性の発症原因として、Reactive oxygen species (ROS) 形成による心組織障害及び ADR の主要代謝物である Adriamycinol の心筋内蓄積が挙げられる。そこで、DOC 先行投薬が心毒性を軽減した機序を説明するために、上記の二点を検討した。その結果、ADR 群と DOC-ADR 群で薬物動態学的な差異は認められなかった。一方、DOC-ADR 群は ADR 投薬により誘発される ROS を有意に抑制していた (Fig. 2)。以上より、DOC 先行投薬による ADR 誘発心毒性の軽減には、薬物動態よりむしろ心組織中 ROS の抑制が寄与していることが明らかとなった。

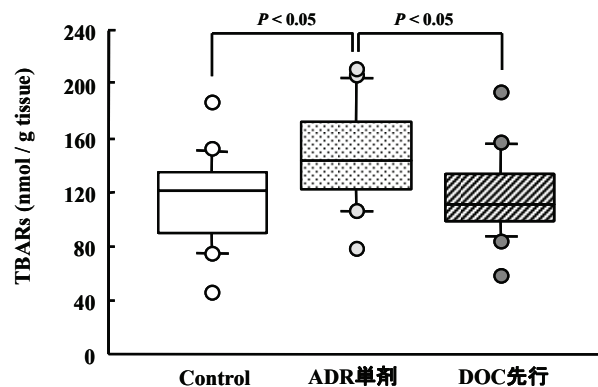


Fig. 2 Effect of DOC pre-administration on ADR-induced lipid peroxidation in heart tissue

第 3 章 DOC 先行投薬による ADR 誘発フリーラジカル消去の機序解明

本章では、仔ラット初代心筋細胞培養系及び有機ラジカルに対する DOC の影響を評価し、ROS 消去に関する DOC の直接作用について検討を行った。次に、間接的な DOC の作用を評価するために、ROS 消去能を有する生体内成分に及ぼす DOC の影響について評価した。仔ラット初代心筋培養細胞及び有機ラジカル対して DOC 自身は心筋保護作用や ROS 消去作用を有していないことが明らかとなった。そこで、抗酸化酵

素及びセルロプラスミン (CP) に及ぼす DOC 先行投薬の影響について評価した。その結果、DOC 先行投薬による心組織中抗酸化酵素の増加は認められなかったが、ADR の投薬時期となる DOC 投薬後 12 時間目の心組織中 CP 活性を DOC-ADR 群は有意に増大させた (Fig. 3)。したがって、DOC を先行投薬することで増大する CP 活性によって、ADR 誘発 ROS 産生は抑制されたと考えられる。

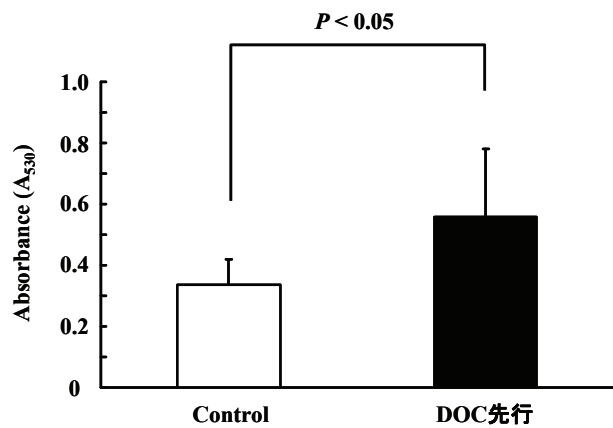


Fig. 3 Effect of DOC on ceruloplasmin oxidase activity in heart tissue

総括

DOC を先行投薬することで心組織中 CP 活性が増大し、ADR 投薬により惹起される ROS 産生を抑制するため、ADR 誘発心毒性が軽減できることを明らかにした。さらに、心組織中の CP 活性が増大している時点で ADR を投薬することで ADR 誘発心毒性を軽減できる可能性も示唆され、これを投薬タイミングの指標とすることで、今後、より安全で有益な投薬プロトコールを提案できる可能性が見出せた。

[基礎となった学術論文]

1. Sakaguchi H, Kodama A, Tomonari M, et al. *Breast Cancer Res Treat.* **109**: 443-450 (2008)
2. Tomonari M, To H, Nishida M, et al. *J Pharmacol. Sci.* (2011) (in press)
3. Ohyama K, Tomonari M, Ichibangase T, et al. *Biochem Pharmacol.* **80**: 540-547 (2010)