

学位論文審査の要旨

化学療法誘発性脱毛症 (CIA、chemotherapy induced alopecia) は、殺細胞性抗癌剤を投与した際に生じる副作用であり、生活の質を大幅に低下させる要因のひとつである。とくに女性においては、脱毛の精神的苦痛は計り知れず、化学療法の継続拒否に繋がることも報告されている。したがって、CIA を抑制・治療する方法の構築には、臨床からの強い要請がある。申請者は、抗酸化作用を有することが知られているエダラボン (EDR、edaravone) に着目し、EDR 軟膏およびローションによる外用療法がシクロホスファミド (CPA、cyclophosphamide) 誘発性の CIA を軽減する可能性を示した。また、この抑制効果は、毛包細胞のアポトーシスが抑制されたことで得られたことを明らかとした。以下に本学位論文の審査結果を示す。

第1章では、CPA 誘発脱毛に対する EDR 軟膏の抑制効果について調べられた。すなわち、Wistar 系ラットに CPA を腹腔内投与することにより、CIA を誘導し、EDR 0%群、EDR 3%群および EDR 30%群に分け、脱毛を抑制できるか否かが調べられた。その結果、EDR 0%群と比較して、EDR 3%群および EDR 30%群において、脱毛が抑制されることが示された。また、組織学的手法によって、毛包面積を比較した結果、EDR 0%群と比較して、EDR 3%群および EDR 30%群で、有意に高値であることが示された。続いて、皮膚組織を用いて、毛周期および毛包の分化、増殖に関与する IGF-1 の mRNA 発現量が調べられた。その結果、EDR 0%群の IGF-1 の mRNA 発現量は control 群と比較して有意な低下がみられ、EDR 3%群および EDR 30%群は control 群と同等レベルに維持されていることが示された。次に、毛包のアポトーシス阻害タンパク質である Bcl-2 およびアポトーシス促進タンパク質である Bax の mRNA 発現量が調べられた。その結果、EDR 0%群の Bcl-2 mRNA 発現量は control 群と比較して有意な低下がみられたが、EDR 3%群および EDR 30%群は control 群と同等レベルに維持されていることが示された。さらに、各群の Bcl-2/Bax mRNA 発現量比が算出され、EDR 3%群および EDR 30%群では低下が抑制され、control 群と同等レベルであったことが示された。

第2章では、実臨床への応用を企図し、EDR をローション剤に変更して脱毛抑制効果が調べられた。すなわち、第1章と同様のモデルを用いて、EDR 0%群、EDR

0.3%×1回群、EDR 3%×1回群、EDR 0.3%×2回群およびEDR 3%×2回群に分け、脱毛抑制効果が調べられた。その結果、EDR 0.3%×1回群およびEDR 3%×1回群において脱毛が抑制され、EDR 0.3%×2回群およびEDR 3%×2回群では、さらに強い抑制効果が示された。また、Bcl-2/Bax mRNA 発現量比は、塗布回数あるいは塗布量の増加に伴い上昇がみられ、特に、EDR 3%×2回群においてはcontrol群と同等レベルに維持されていることが示された。これらの結果から、EDR ローションの塗布によりCPA誘発脱毛が軽減でき、塗布回数を1日2回に増やすことで、EDR軟膏と同等の効果を得られることが示された。

以上のように、申請者は、EDR軟膏あるいはローションの塗布により、CPAによって生じるCIAを抑制できることを示し、加えて、EDRローションの塗布回数を1日1回から2回に増やすことで、軟膏と同等の脱毛抑制効果が得られることを示した。さらに、この脱毛抑制効果は、毛包細胞のアポトーシスを抑制することで得られたことをBcl-2とBax mRNA発現量およびその比率から明らかとした。これらの研究成果により、EDRによる外用療法を臨床応用するための基礎的所見が集積され、汎用性が高く、患者負担を軽減できる予防・治療方法になることが期待される。

以上の観点から、本論文は博士（薬学）の学位論文として十分ふさわしいと認定した。