

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	中 村 公 治 郎
論文題目	Sorafenib attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats through suppression of JNK and MMP-9 (ソラフェニブはJNK およびMMP-9 の抑制を介してモノクロタリンによるラット類洞閉塞症候群を緩和する)		
(論文内容の要旨)			
【背景と目的】近年の化学療法の進歩の結果、肝転移を有する進行大腸癌の治療成績は著明に向上しているが、治癒のためには肝切除が必須である。類洞拡張症候群（sinusoidal obstruction syndrome, SOS）は進行大腸癌治療に使用される抗癌剤であるオキザリプラチンなどにより引き起こされる薬剤性の肝障害である。SOS を有する症例では肝切除に際し合併症が増加するため、肝切除の安全性向上および肝転移を有する進行大腸癌の治療成績向上のためには SOS の抑制が重要な課題である。これまでに、いくつかの薬剤が SOS 抑制効果を有することが報告されているが、副作用や効果が不十分であるといった理由で、いまだ確立された抑制方法はない。ソラフェニブは Ras/Raf kinase, VEGFR-2, PDGFR-β, VEGFR-3 などに対する阻害剤で、肝細胞癌および腎細胞癌に対する標準的な治療薬である。これまでに動物実験の結果、ソラフェニブが肝線維化を抑制する、門脈圧亢進を緩和するといった肝保護的な作用を有することが報告されている。ソラフェニブがモノクロタリン(MCT)を用いたラット SOS モデルにおいて与える影響を検討した。 【方法】治療群ではMCT 投与の12 時間前、36 時間前の2 回、2mg/kg のソラフェニブを投与し、対象群では溶媒のみを投与した (N=20 ずつ)。SOS が最も顕著となるMCT 投与48 時間後に肝臓と血液を採取し評価した。同様に、MCT 投与48 時間後に30%の肝切除を行い、両群における肝切除後の生存率を評価した (N=20 ずつ)。類洞内皮の傷害を評価するために免疫染色および電子顕微鏡観察を行った。 【結果】肝組織のHE 染色の結果、対象群では著明な類洞拡張、肝細胞の凝固壊死、中心静脈周囲の内皮細胞傷害、類洞内出血が見られたが、ソラフェニブ群ではこれらの変化が抑制されており、SOS スコア、トランスアミナーゼ値はソラフェニブ群が有意に低かった。30%肝切除後の生存率は対象群が20%、ソラフェニブ群が45%であった (p=0.0137)。免疫染色、電子顕微鏡観察の結果、MCT 投与6 時間後の内皮細胞の傷害はソラフェニブ群において緩和されていた。ウェスタンブロットの結果、MCT 投与6 時間後の肝組織においてソラフェニブはJNK とMMP-9 の活性を抑制していた。 【考察】投与されたMCTは肝内でMCT pyrrole に代謝され、この代謝産物が類洞内皮細胞に共有結合することにより、類洞内皮細胞を特異的に傷害し細胞の形態変化をもたらす。傷害された内皮細胞は類洞から脱落し、中心静脈周囲で塞栓を形成し、その結果うっ血や循環障害が惹起されSOS が完成する。本研究では類洞の脱落が起こり始めるMCT 投与6 時間後において、ソラフェニブは類洞の傷害を緩和していることが確認され、ソラフェニブが類洞の脱落のスピードを緩める役割を有する可能性が示唆された。これまでの報告によると、形態変化した内皮細胞ではJNK の活性化を介しMMP-9 が放出される。本研究では、ソラフェニブ群においてJNK とMMP-9 の活性が抑制されており、またMCT 投与6 時間後の電子顕微鏡観察において対象群で認められたDisse 腔の開大がソラフェニブ群では緩和されていた。したがって、内皮細胞から放出されるMMP-9 が内皮細胞を裏打ちしているDisse 腔の細胞外マトリクスを分解する機序がSOS 形成過程における促進経路となっており、この促進経路をソラフェニブが抑制することでSOS を緩和し得たと考えられた。			

(論文審査の結果の要旨)			
化学療法の進歩の結果肝転移を有する進行大腸癌の治療成績は著明に向上しているが、治癒のためには肝切除が必須である。類洞拡張症候群（sinusoidal obstruction syndrome、SOS）はオキザリプラチンなどにより引き起こされる肝障害である。SOS を有する症例では肝切除に際し合併症が増加するため、SOS の抑制は重要な課題である。ソラフェニブがハーブの抽出成分であるモノクロタリン（MCT）を用いたラット SOS モデルにおいて与える影響を検討した。 SOS スコア、トランスアミナーゼはソラフェニブ群で有意に低かった。30%肝切除後の生存率は対象群が20%、ソラフェニブ群が45%であった（p=0.0137）。免疫染色、電子顕微鏡観察の結果、MCT 投与6 時間後の内皮細胞の傷害はソラフェニブ群において緩和されていた。ウェスタンブロット、ザイモグラフィーの結果MCT 投与6 時間後の肝組織においてソラフェニブはJNK とMMP-9 の活性を抑制していた。 本研究ではJNK とMMP-9 の活性の抑制とともにMCT 投与6 時間後においてソラフェニブは類洞の傷害を緩和していることが確認され、ソラフェニブが類洞の脱落のスピードを緩める可能性が示唆された。また電子顕微鏡観察において対象群で認められたDisse 腔の開大がソラフェニブ群では緩和されていた。したがって、内皮細胞から放出されるMMP-9 が内皮細胞を裏打ちしているDisse 腔の細胞外マトリクスを分解する機序がSOS 形成過程における促進経路となっておりこの促進経路をソラフェニブが抑制することでSOS を緩和し得たと考えられた。			
以上の研究は、ソラフェニブのSOS 抑制効果を明らかにし、大腸癌の臨床に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成24年11月19日実施の論部内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			