

論文の内容の要旨

氏名：梶 原 一 絵

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：膵癌自然発症モデルを用いたデュロキセチンのがん性疼痛緩和メカニズムならびに抗腫瘍効果の解析

膵癌は未だに予後不良な悪性腫瘍であり、がん性疼痛に対する緩和ケアも重要である。デュロキセチンはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬として主に抗うつ薬として用いられているが、がん性疼痛に対する緩和効果と機序は知られていない。そこで、本研究では、膵癌モデルマウスを用いてデュロキセチンのがん性疼痛や食欲、悪液質、炎症免疫への影響を検討した。

膵癌マウスをデュロキセチン投与群、デュロキセチン + アチパメゾール投与群、コントロール（飲水）群の3群に分け、6週齢からエンドポイントまで経口投与を行い、体重と摂餌量、疼痛スコアを連日測定した。エンドポイント時には全身解剖を行い、膵腫瘍の組織型、分化度、浸潤転移の有無、炎症細胞浸潤を病理組織学的に、血漿サイトカイン値をサイトカイン抗体アレイにより検討した。膵癌細胞株の増殖能や遊走浸潤能への影響を *in vitro* で解析した。

膵癌マウスの疼痛スコアは膵腫瘍の進展とともに上昇したが、デュロキセチン投与により有意に低下し、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬であるアチパメゾール投与によって再び上昇した。摂餌量と体重減少の時期はデュロキセチン投与により遅延し、生存期間は有意に延長した。デュロキセチンは膵癌細胞と癌関連線維芽細胞の増殖を *in vitro* と *in vivo* で抑制し、膵癌細胞株の遊走浸潤能も抑制した。また、デュロキセチン投与群では腫瘍進展に関わる腫瘍関連好中球と M2 様腫瘍関連マクロファージ (TAM) の浸潤が抑制され、抗腫瘍効果のある M1 様 TAM の浸潤が増加した。さらに、デュロキセチン投与群ではがん悪液質に伴う筋肉と脂肪萎縮の程度が遅延していた。悪液質を誘導する IL-6 と IFN- γ 値は抑制されなかったが、TNF- α 、IGFBP-3、sIL-2R は抑制され、筋肉の分化を誘導する IGFBP-5 と IGFBP-6、筋肉肥大に関わる IL-4 は増加していた。

以上の結果から、デュロキセチンは膵癌マウスのがん性疼痛を緩和し、その機序としてはノルアドレナリンによる下行性疼痛抑制経路の賦活化が重要であった。また、デュロキセチンが膵癌細胞の増殖と遊走浸潤を抑制し、炎症細胞浸潤を含めた微小環境の改善、食欲低下や悪液質に伴う体重減少の時期を遅延させることで、生存期間の延長に寄与したと考えられた。今後、がん患者に対する疼痛緩和と生活の質(QOL)改善を目的としたデュロキセチンの臨床応用が期待される。