

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 岩 崎 賢 一

（副査） 教授 森 山 光 彦 教授 武 井 正 美

教授 櫻 井 裕 幸

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンは、主に抗うつ薬として癌患者に用いられているが、がん性疼痛に対する緩和効果の機序、抗腫瘍効果などについて明らかになっていない点も多い。本研究は、予後不良な悪性腫瘍である膵癌に関して、デュロキセチンが、疼痛を緩和する効果や、食欲、悪液質、炎症免疫に与える影響を、膵癌を自然発症するモデルマウスを用いて検討し、さらに、増殖・細胞活性の抑制、遊走・浸潤を阻害する等の抗腫瘍効果については、*in vitro* の検討も行ったものである。

具体的には、膵癌マウスをデュロキセチン投与群、デュロキセチン +  $\alpha 2$  アドレナリン受容体拮抗薬（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各薬剤の経口投与を行い、体重、摂餌量、疼痛スコアなどを評価した。さらに、膵腫瘍の組織型、分化度、浸潤転移の有無、炎症細胞浸潤、血漿サイトカイン値も評価した。

主な結果としては、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群では他2群に比べ有意に低値であった。またデュロキセチン投与群では、生存期間はコントロール群に比べ延長した。さらに、デュロキセチン投与群では、腫瘍壊死因子（TNF- $\alpha$ ）、骨格筋融解に関わるIGFBP-3、予後不良因子とされるsIL-2Rが抑制され、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。また、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。アチパメゾールはこの効果を阻害しなかった。

つまり、デュロキセチンによるがん性疼痛緩和の機序としては、セロトニンよりも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主に重要であることを明らかにした。さらに、デュロキセチンが、ノルアドレナリン作動性神経経路を介さずに、膵癌細胞の増殖と遊走・浸潤能を抑制することや、炎症免疫細胞の微小環境やサイトカインの動態を変化させることで、抗腫瘍効果を示すことも明らかにした。

本研究は、デュロキセチンの作用や機序に関し新たな知見を得た科学的に優れたもので、加えてその知見は、本剤のがん性疼痛緩和や生活の質（QOL）改善などへの応用に際し有益であり、臨床的意義も大きい。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3年2月17日