

# メトトレキサートによる小腸組織傷害に対する忍容性についての基礎研究

著者	志賀 咲紀
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	北海道医療大学
学位授与年度	令和2年度
学位授与番号	30110甲第336号
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1145/00064878/">http://id.nii.ac.jp/1145/00064878/</a>

令和 2 年 8 月 7 日

学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院薬学研究科長 殿

主 査： 泉 剛



副 査： 西 剛 秀



副 査： 中 川 宏 治



副 査： 町 田 拓 自



このたび 志 賀 咲 紀 にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い下記の結果を得たので報告する。

記

1. 学位論文題目

メトトレキサートによる小腸組織傷害に対する忍容性についての基礎研究

2. 論文要旨 (別 添)

3. 学位論文審査の要旨

葉酸代謝拮抗薬メトトレキサート (MTX) は、抗がん薬として広く用いられている。MTX による小腸傷害の機序を探求する目的で、ラットに MTX を投与し、小腸組織像と、小腸粘膜の増殖・維持を担うグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) およびその関連分子の変化について調べた。MTX 単回腹腔内投与 (50 mg/kg) は、小腸組織像に影響せず、GLP-2 および関連遺伝子の発現を有意に増加させた。対照薬である 5-フルオロウラシル (5-FU) 単回腹腔内投与 (100 mg/kg) は、小腸組織傷害を引き起こし、GLP-2 および関連遺伝子を有意に減少させた。また、MTX により誘導された Epac1/2 遺伝子は 5-FU では変化なかった。これより、MTX は Epac1/2 の活性化を介して GLP-2 発現を増加させ、小腸傷害に拮抗している可能性が考えられた。一方、MTX 分割投与 (12.5 mg/kg、4 回) は、QOL 低下と軽度の組織傷害を引き起こし、GLP-2 発現および構成型 NO 合成酵素 (NOS) を有意に増加させた。NOS 阻害薬である L-NAME の併用が上記作用を増強したことから、構成型 NOS 発現亢進が MTX 分割投与による QOL 低下と組織傷害に拮抗している可能性が考えられた。本研究は、MTX による小腸傷害の機序解明に貢献し、副作用対策を考える上で有用と考えられる。

4. 最終試験の要旨

研究成果を適切に論文にまとめており、博士論文研究発表会における発表ならびに口頭試問における質疑応答も適切であったことから、学位授与に十分な専門性と学力を有すると認められる。

以上の結果 志 賀 咲 紀 は博士 (薬学) の学位を授与する資格の

ある

ものと判定する。

~~ある~~

以上