

## 審査の結果の要旨

氏名 仁禮 貴子

本研究は大腸癌肝転移に対するダハプラチンミセル製剤の効果と副作用を明らかにする目的で、マウス大腸癌肝転移モデルに対してダハプラチンミセル製剤を投与し、抗腫瘍効果や副作用について評価検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

### 1. 抗腫瘍効果と副作用について

生存日数については、ダハプラチンミセル投与群はオキサリプラチン投与群よりも長い傾向にあり、対照群と比較し有意に生存期間を延長した。また、対照群やオキサリプラチン投与群のマウスには、腹水やリンパ節の異常腫大を認めたが、ダハプラチン投与群では明らかな腹水貯留やリンパ節腫大を認めなかった。肉眼的に肝転移の個数を比較したところ、オキサリプラチン投与群に比べて、ダハプラチン投与群で有意に肝転移が少なかった。マウスの体重推移や薬剤投与後の血清 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)、血清 glutamic pyruvic transaminase (GPT)、病理学的な肝類洞の異常拡張所見 (blue liver syndrome) については有意差を認めなかった。腎機能評価において、ダハプラチンミセル群の方がオキサリプラチン群よりもダハプラチンミセル群で有意に血清クレアチニン値が低く、ダハプラチンミセルがオキサリプラチンに比べ安全性が高いと推測された。

### 2. ダハプラチンミセルの腫瘍選択的集積性について

薬剤投与後の肝臓内白金濃度は、オキサリプラチン投与群では、正常肝に対しても転移を有する肝臓に対しても有意差なく蓄積した一方で、ダハプラチンミセルは、正常肝よりも有意差をもって多く転移のある肝臓に蓄積した。転移のある肝臓において、ダハプラチンミセルはオキサリプラチンよりも有意に多く蓄積していた。しかし腫瘍の有無によらず、肝臓へのダハプラチンミセルの高い集積性が認められたことから、オキサリプラチンと同量のダハプラチンミセルは over dose となる可能性が示唆された。

以上の結果から、本研究は大腸癌肝転移に対してダハプラチンミセル製剤が臨床に十分貢献できると考えられる新たな知見を与えるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。