

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Effects of Hochuekkito on Lenvatinib-Induced Fatigue in Mice

(レンバチニブによる慢性疲労マウスモデルを用いた補中益気湯の有用性の検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系
肝胆膵外科学 (指導教授 廣野 誠子)

氏 名 許 金 陽

【背景】：切除不能な肝細胞癌の治療薬であるレンバチニブは、様々な腫瘍に対して抗腫瘍効果が示唆されているが、一方で高血圧、疲労、食欲不振、蛋白尿、手足症候群、知覚異常などの副作用が出現することにより治療中止を余儀なくされ、問題視されている。一方、これらの副作用を軽減する有効な薬剤は確立されておらず、新たな治療戦略が必要である。漢方薬の補中益気湯 (Hochuekkito, HET) は、「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、貧血など」に処方され、抗がん剤の副作用の改善および予防に効果があると報告されている。

【目的】：本研究では、マウスを用いたレンバチニブによる慢性疲労モデルにおいて、HET のレンバチニブにより生じる疲労に対する効果を検討する。

【方法】：マウスを4群に分け、コントロール/コントロール群にはコントロール餌と DMSO を投与、コントロール/レンバチニブ群にはコントロール餌とレンバチニブを投与、HET / コントロール群には HET と DMSO を投与、HET / レンバチニブ群には HET とレンバチニブを投与した。マウスの体重値、餌摂取量を1日1回記録し、週1回営巣意欲の測定を行った。HE染色と免疫組織化学染色による肝臓、大腸と小腸組織検査を行った。採取した血清を用いてレンバチニブ血中濃度、肝機能と血清 IL-6 濃度を測定した。Western blotting でレンバチニブ代謝酵素の発現を検証した。

【結果】：実験開始6週間後において、コントロール/コントロール群、HET / コントロール群と比べてコントロール/レンバチニブ群は営巣意欲の低下を示したが、HET / レンバチニブ群では営巣意欲の低下傾向は認めなかった。体重について、コントロール/コントロール群、HET / コントロール群と比べ、コントロール/レンバチニブ群で体重減少が認められた。血清 IL-6 濃度について、コントロール/コントロール群に比べコントロール/レンバチニブ群は高値を示し、HET / レンバチニブ群の血清 IL-6 濃度は抑制された。

【結語】：HET は、マウスの慢性疲労症モデルにおいてレンバチニブ投与により生じる慢性疲労に対し改善効果を示し、その機序として IL-6 が関与することが示唆された。