

論文の内容の要旨

氏名：落合 祐之

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Ribavirin の悪性神経膠腫細胞株に対する抗腫瘍効果と、Temozolomide および Interferon-beta との併用についての検討

Glioblastoma は成人に最も多く発生する原発性脳腫瘍であり、可及的摘出術、放射線治療、そして標準治療薬である Temozolomide (TMZ) を使用しても、全生存期間は 14.6 ヶ月と極めて予後不良な疾患である。Interferon-beta (IFN- β) は抗ウイルス作用をもつサイトカインとして発見され、その後、細胞増殖抑制やアポトーシスの誘導による抗腫瘍作用が示されてきた。近年、IFN- β と TMZ の併用により、glioblastoma に対する抗腫瘍効果が増強するという報告がなされている。本邦において、TMZ と IFN- β の併用による臨床効果を評価する大規模臨床試験が行われ、生存期間中央値が 17.1 ヶ月、1 年の無増悪率は 50% と良好であった。一方、核酸アナログである Ribavirin は抗ウイルス薬とされ、慢性 C 型肝炎の標準治療薬となっている。この Ribavirin が乳癌や急性骨髄性白血病に対し抗腫瘍効果を認めるという報告が散見され、最近、当教室からも悪性神経膠腫細胞株に対して Ribavirin が抗腫瘍効果を認めることを報告した。しかし、その作用機序は明らかではない。そこで、本研究では Ribavirin の悪性神経膠腫細胞株に対する抗腫瘍効果の作用機序を検討し、さらに TMZ と IFN- β に Ribavirin を併用することで、抗腫瘍効果が増強されるかを検討した。

2 種類の悪性神経膠腫細胞株 (U-87MG、U-138MG) を用いて、Ribavirin に対する細胞増殖抑制試験を行い、抗腫瘍効果の作用機序を flow cytometry、ウエスタンブロット法及び蛍光顕微鏡を用いて解析した。また、7 種類の悪性神経膠腫細胞株 (A-172、AM-38、T98G、U-87MG、U-138MG、U-251MG、YH-13) を用いて、TMZ + IFN- β + Ribavirin の 3 剤併用による細胞増殖抑制試験を行った。さらに、3 剤併用の抗腫瘍効果が相乗効果であるかを 2 種類の悪性神経膠腫細胞株 (A-172、U-251MG) を用いて、Combination Index (CI) を算出し行った。

悪性神経膠腫細胞株に対し、Ribavirin は細胞増殖抑制効果を認めた。そして、Flow cytometry の解析より、Ribavirin がアポトーシスと cell cycle arrest を誘導することが示唆された。また、ウエスタンブロット法による解析から、Ribavirin は Ataxia telangiectasia mutated (ATM)、p53 pathway の活性化を誘導することが確認された。さらに、蛍光顕微鏡で Ribavirin による DNA double-strand breaks (DSBs) を示す、リン酸化 H2AX (γ -H2AX) の誘導を認めた。一方、CI は A-172、U-251MG において、0.68、0.98 (CI < 1.00) であり、3 剤併用での抗腫瘍効果は相乗効果であった。

Ribavirin は悪性神経膠腫細胞株に対して、DSBs を引き起こし、ATM、及び p53 を活性化し、さらに p53 pathway を活性化することでアポトーシスと cell cycle arrest を誘導することで抗腫瘍効果を示すと考えられた。また、Ribavirin を TMZ、IFN- β と併用することで、相乗効果による抗腫瘍効果を得られることが示された。今後の臨床応用が期待される。