

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 木下 浩作

（副査） 教授 逸見 明博 教授 山本 隆充

教授 内山 真

近年、glioblastoma の治療において、Interferon (IFN)- β に Temozolomide (TMZ) を併用することにより、抗腫瘍効果が増強するという報告がなされている。一方、抗ウイルス薬である Ribavirin は、悪性神経膠腫細胞株に対して抗腫瘍効果を認めることが報告されているが、その作用機序は明らかではない。本論文は、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について検討した独創性のある研究である。

対象・方法： 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った。次に、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 flow cytometry、ウエスタンブロット法およ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検討した。相乗効果であるかの評価は、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。

結果： Ribavirin は 2 種類の悪性神経膠腫細胞株に対し、細胞増殖抑制効果を認めた。Flow cytometry による解析より、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 の活性化を誘導した。さらに、蛍光顕微鏡で Ribavirin による DNA double-strand breaks (DSBs) を示すリン酸化ヒストン H2A バリエント (γ H2AX) の誘導を認めた。さらに Ribavirin は、TMZ、IFN- β と併用することで細胞増殖抑制効果の増強を認めた。CI は A-172、U-251MG において、0.68 (CI < 1.00)、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ることが明になった。

結語： 悪性神経膠腫細胞株に対して、Ribavirin は DSBs を引き起こし、ATM、及び p53 を活性化すると考えられた。さらに、p53 pathway の活性化によりアポトーシスと cell cycle arrest を誘導することで抗腫瘍効果を示すと思われた。また、Ribavirin と TMZ および IFN- β を併用することで、相乗効果による抗腫瘍効果を得られることが示された。本研究は、今後の Ribavirin の悪性神経膠腫に対する臨床応用に期待が持たれる、極めて価値のある論文である。

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

平成 28 年 2 月 17 日