

論文の内容の要旨

氏名：八 木 千 裕

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：悪性神経膠腫細胞株に対する抗てんかん薬の抗腫瘍効果の検討

悪性神経膠腫は、強い増殖能と浸潤能を有する予後不良な原発性脳腫瘍である。また、経過中に症候性てんかんを起こす頻度が高く、抗てんかん薬を併用することが多い。本研究では、臨床で頻用される作用機序の異なる perampanel、sodium valproate、levetiracetam、carbamazepine の抗腫瘍効果について比較検討した。

6種類の悪性神経膠腫細胞株（A-172、AM-38、T98G、U-138MG、U-251MG、YH-13）を用いて、抗てんかん薬処理における細胞増殖抑制試験を行った。Perampanel は治療域血中濃度において全ての細胞株で増殖抑制効果を認めた。Sodium valproate はAM-38、T98G、U-251MG、YH-13 の4種類、levetiracetam ではT98GとYH-13の2種類、carbamazepine ではT98G、U-138MG、U-251MGの3種類の細胞株で治療域血中濃度における増殖抑制効果を認めた。

続いて、T98GとU-251MGを用いて temozolomide 併用による細胞増殖抑制実験、細胞遊走試験、細胞増殖試験を行った。抗てんかん薬と temozolomide 10 μ M 併用時の細胞増殖抑制実験では、perampanel はT98Gで1 μ Mから、U-251MGで0.1 μ Mから有意に増殖抑制効果が増強された。Levetiracetam はT98Gにおいて10 μ Mで増殖抑制効果の増強がみられたが、U-251MGでは認めなかった。細胞遊走試験では、perampanel はT98GとU-251MGにおいて遊走能を有意に抑制したが、sodium valproate、levetiracetam、carbamazepine では遊走能は抑制されなかった。細胞浸潤試験では、全ての抗てんかん薬で浸潤能の有意な抑制は認めなかったが、perampanel は sodium valproate、levetiracetam、carbamazepine と比較して、抑制傾向が強かった。

細胞遊走能の有意な抑制効果を認めた perampanel に注目し、遊走能や浸潤能に影響する細胞内シグナル経路や上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) に関連する因子の mRNA の発現量の変化を real-time qRT-PCR で評価した。T98GとU-251MGにおいて β 1 integrin は有意な発現量の変化は認めなかった。その下流の経路である *FAK/ Src* や *PI3K/ Akt* では、T98Gで *Src* の発現低下、U-251MGで *PI3K* の発現低下を認めた。さらに下流の因子である細胞骨格の再構築に関与する *Rac1*、*RhoA* は両細胞株で発現が低下していたが、*Cdc42* は発現量に変化はなかった。EMT 関連分子では、両細胞株で上皮系マーカーである *E-cadherin* の発現が上昇し、間葉系マーカーである *N-cadherin* の発現が低下していた。細胞外分解酵素である *MMP-2* の発現も低下していた。

悪性神経膠腫細胞株において、4種類の抗てんかん薬の中で perampanel は細胞増殖抑制効果だけでなく、temozolomide 併用時の細胞増殖抑制効果の増強、細胞遊走能の抑制といった抗腫瘍効果を持つことが明らかになった。悪性神経膠腫に対する治療において、perampanel は他の抗てんかん薬よりも抗腫瘍効果の点で有益に働く可能性が示唆された。