

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 越 永 從 道

（副 査） 教授 中 村 英 樹 教授 浅 井 聰

教授 鈴 木 正 泰

悪性神経膠腫は経過中のでんかん発症予防に抗てんかん薬の投与が必要である。この抗てんかん薬は悪性神経膠腫に対する抗腫瘍効果があるとの報告があるが、抗てんかん薬の種類による効果の相違やその機序については未だ明らかでない。そこで本研究では、悪性神経膠腫細胞株を用いて 4 種類の抗てんかん薬（perampanel、sodium valproate、levetiracetam、carbamazepine）の細胞増殖抑制、細胞遊走能抑制、細胞浸潤能抑制の効果を調べた。その結果、4 種類の抗てんかん薬添加処理をおこなった 6 種類の悪性神経膠腫細胞株(A-172、AM-38、T98G、U-138MG、U-251MG、YH-13)において、濃度依存的に細胞増殖能抑制効果がみられるものが多かった。なかでも perampanel はすべての悪性神経膠腫細胞株において細胞増殖能抑制効果がみられた。さらに現在悪性神経膠腫の標準治療薬のひとつである temozolomide を追加添加した培地では、perampanel は治療域血中濃度において細胞増殖抑制効果があることがわかった。また perampael の悪性神経膠腫細胞の遊走能抑制メカニズムを上皮間葉転換における mRNA の発現量変化を real-time qRT-PCR 法を用いて測定した。その結果 perampanel の投与は、細胞骨格の再構築に関与する Rac1 RhoA の発現低下、細胞遊走や浸潤を促進させる間葉系マーカーである *N-cadherin* と *MMP-2* の発現低下、細胞接着性に関連して上皮完全性維持を担う上皮系マーカー *E-cadherin* の発現増加をもたらすことがわかった。以上から、抗てんかん薬のなかでも perampanel は細胞増殖抑制、temozolomide との細胞増殖抑制増強作用、細胞遊走抑制に優れていることが示された。

本研究は学術的および臨床的意義は高く、学位論文として価値のあるものと思われる。

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

令和 4 年 2 月 24 日