

論文の内容の要旨

氏名：谷 澤 元 気

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス膠芽腫モデルに対する標準治療薬と抗ウイルス薬による新規併用療法の検討

膠芽腫は中枢神経系の細胞から発生する原発性悪性腫瘍であり、その予後は極めて不良である。膠芽腫の予後を改善するために、我々は、かねてより抗ウイルス薬である **ribavirin** および **interferon-beta** に着目し、その抗腫瘍効果について研究を行い、結果を報告してきた。そして、膠芽腫の標準治療薬である **temozolomide** に、肝炎治療の分野から着想を得た **ribavirin** および **interferon-beta** を加えた 3 剤併用投与が、**temozolomide** 単剤に比べて強い抗腫瘍効果を示すことを報告した。今回、私は、その研究成果の臨床応用を見据えて、**in vivo** の実験において検証し、各薬剤の併用パターン毎に抗腫瘍効果を比較することで、最適な治療方法を模索することを目的に、本研究を計画した。

実験には市販のヒト膠芽腫細胞株である **U-87MG** および、手術患者検体から新たに樹立した膠芽腫細胞株である **0125-GSC** を使用した。各薬剤の抗腫瘍効果として、両細胞株に薬剤を投与した後の生存細胞数を測定した。また、抗腫瘍効果の機序として、ウエスタンブロット法によりアポトーシスに関連する蛋白の発現を評価した。また、免疫不全マウスの脳内に **U-87MG** 細胞を定位的に移植したマウス脳腫瘍モデルを作成し、移植 1 週間後より各薬剤の治療を開始して、生存期間の延長効果を検討した。

結果として、**in vitro** の実験では、**U-87MG** と **0125-GSC** の両細胞株で、いずれの薬剤においても濃度依存的に細胞増殖が抑制された。また、**temozolomide** と **ribavirin** の 2 剤併用投与、ならびに **temozolomide**、**ribavirin** および **interferon-beta** 3 剤併用投与において、各薬剤の単剤投与と比較して有意に細胞増殖が抑制され、アポトーシスの誘導ならびに関連する蛋白の発現増強を認めた。しかし、2 剤併用投与群と 3 剤併用投与群の間の比較では、細胞増殖抑制効果やアポトーシスに関連する蛋白の発現において、有意差が見られなかった。**In vivo** の実験では、**temozolomide** 治療群、**ribavirin** 治療群、**temozolomide + ribavirin** 2 剤併用治療群、**temozolomide + ribavirin + interferon-beta** 3 剤併用治療群で、未治療群と比較し、有意な生存期間の延長を認めた。そして、2 剤併用治療群と 3 剤併用治療群において、各薬剤の単剤治療群と比較し、有意な生存期間の延長を認めたが、2 剤併用治療群と 3 剤併用治療群の比較では、有意な生存期間の延長を認めなかった。

これらの結果から、実臨床への応用としては、**temozolomide + ribavirin** の併用療法が有望である可能性が示唆された。今後は、**temozolomide + ribavirin** の併用療法を臨床応用するにあたり、臨床で使用する最適な用法用量を設定するための研究結果を蓄積する必要がある。