

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 中 嶋 秀 人

（副 査） 教授 大 島 猛 史 教授 中 西 一 義

教授 浅 井 聰

膠芽腫は悪性度の高い脳腫瘍であり、外科手術に加えて、temozolomide (TMZ) 併用による放射線化学療法が標準治療として用いられているが、より治療成績の高い新規治療の開発が望まれている。本研究は ribavirin (RBV) と interferon-beta (IFN- β) の抗腫瘍効果に着目し、それらの単剤治療と TMZ との併用療法の有効性と機序について *in vitro* と *in vivo* の実験系を用いて検証したものである。

ヒト膠芽腫細胞株 U-87MG と 0125-GSC を用いた *in vitro* 系では、3 薬剤の各単剤治療に比べて、TMZ + RBV 併用、TMZ + RBV + IFN- β 併用で細胞増殖抑制効果がみられ、細胞増殖抑制効果の増大とともにアポトーシス関連蛋白である phosphorylated p53, BCL-associated X, Fas receptor の細胞株での発現増強がウェスタンブロットで確認された。ヌードマウス脳に U-87MG を移植したモデル動物に 7 日毎に TMZ25mg/kg, RBV50mg/kg, IFN- β 1.76x10⁵IU/kg を投与した *in vivo* 系では、無治療群の生存期間中央値 25.5 日、TMZ 31.5 日、RBV 単剤群 30.0 日に比べ、TMZ + RBV 併用群 38.0 日、TMZ + RBV + IFN- β 併用群 40.5 日と併用群で生存期間延長が確認されたが、TMZ + RBV 併用群と TMZ + RBV + IFN- β 併用群に差は認められなかった。

膠芽腫治療に対しては、様々な手術支援装置の開発や化学療法の研究と開発が行われているが、その予後は未だに極めて不良である。本研究では、TMZ + RBV + IFN- β 3 剤併用療法と TMZ + RBV2 剤併用が、*in vitro* と *in vivo* ともに膠芽腫細胞に対する抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。両治療を比較検討により TMZ + RBV2 剤併用が臨床的に最も有望な治療法になることが示唆され、これらの研究成果は膠芽腫の新たな治療戦略を考察する上で学術的意義が高い

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 5 年 2 月 22 日