

## 論文審査の結果の要旨

氏名：西 出 拓 馬

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス膠芽腫モデルおよび膠芽腫細胞株における AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬の抗腫瘍効果の検討

審査委員：(主 査) 教授 浅 井 聰

(副 査) 教授 木 下 浩 作 教授 鈴 木 孝 浩

教授 中 西 一 義

西出らの研究グループは、様々な薬剤の膠芽腫細胞に対する抗腫瘍効果を検討している。その中で、膠芽腫治療において、単剤あるいは temozolomide (T M Z) との併用によりその効果を増強し得る薬剤として、 $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (A M P A) 型グルタミン酸受容体拮抗薬 perampanel (PER) の可能性に着目している。in vitro の先行研究では PER が膠芽腫細胞に対する細胞増殖抑制効果を明らかにした。そこで、in vitro における膠芽腫細胞株に対する PER 単剤、TMZ と PER による併用による抗腫瘍効果や、in vivo 動物実験における PER による単剤と併用療法の抗腫瘍効果を明らかにすることを目的に、本研究を行った。in vitro では、ヒト膠芽腫培養細胞株を使用し TMZ と PER 併用療法が、TMZ および PER 単剤よりも強い細胞増殖抑制効果を示した。また、TMZ と PER を併用は、単剤投与よりも強くアポトーシス、細胞周期の停止、オートファジーを誘導した。in vivo 動物実験として、免疫不全マウスに、脳内に膠芽腫培養細胞株を定局的に移植しモデルを作成し PER と TMZ との、単独、併用効果について比較した。結果、併用投与は、単剤投与と比べて有意に細胞増殖が抑制され、より強くアポトーシスならびにオートファジーが誘導されることが分かった。併用治療は有意に生存期間を延長させた。脳内にはシナプス間隙にグルタミン酸が過剰に存在している為、神経細胞の AMPA 型グルタミン酸受容体を活性化しててんかんの発生を促進するのみならず、受容体からカルシウムイオンを伴って神経膠腫細胞内に取り込まれることで、腫瘍増殖を促進しており、その拮抗薬である PER は、脳内で周囲に神経細胞が多量にある環境、すなわち、in vitro よりも in vivo、あるいは実臨床において、より強い抗腫瘍効果を発揮するのではないかと考察した。本研究は、PER と TMZ による併用療法の抗腫瘍効果を in vivo で初めて明らかにしたものであり、膠芽腫の治療成績を向上させる可能性があると思料する。

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 6 年 2 月 28 日