

甲 第 号

丸谷明子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	丸谷明子
論文審査担当者	委員長	教 授	長谷川正俊
	委 員	教 授	奥地一夫
	委 員	教 授	中瀬裕之
	(指導教員)		

主論文

Tumor-inhibition effect of levetiracetam in combination with temozolomide
in glioblastoma cells

膠芽腫細胞株におけるテモゾロミド併用によるレベチラセタムの抗腫瘍効果

Akiko Marutani, Mitsutoshi Nakamura, Fumihiko Nishimura,
Tsutomu Nakazawa, Ryosuke Matsuda, Yasuo Hironaka, Ichiro
Nakagawa, Kentaro Tamura, Yasuhiro Takeshima, Yasushi Motoyama,
Eishu Boku, Yukiteru Ouji, Masahide Yoshikawa, Hiroyuki Nakase
Neurochemical Journal 第10巻 第4号 333-339頁
2016年6月発行

論文審査の要旨

予後不良の脳腫瘍である膠芽腫（GBM）において、 O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase（MGMT）の遺伝子プロモーター領域がメチル化されている症例では、テモゾロミド（TMZ）投与による有意な全生存期間および無増悪生存期間の延長が報告されており、MGMTの状態に応じてMGMTの不活化などがTMZの効果を増強する可能性が示唆されている。新規抗てんかん薬であるレベチラセタム（LEV）はTMZのヒストン脱アセチル化酵素を阻害することで抗腫瘍効果を高めると報告されているが、LEVとTMZの併用投与による抗腫瘍効果の増強については未だ報告されていない。本研究では、GBM細胞株に対するTMZとLEVの併用の有用性を評価することで、有害事象の少ないLEVの併用投与によってTMZの抗腫瘍効果の増強やTMZ投与量の減量が可能かどうかを検索することを目的として、MGMTを発現しないGBM細胞株A172と、MGMTを発現するGBM細胞株T98について、TMZとLEVの単独あるいは併用投与による抗腫瘍効果を細胞増殖能および細胞老化（premature senescence）で評価している。TMZ非感受性株T98では、TMZとLEVの併用投与群は単独投与群と比較して、用量依存的に細胞増殖が抑制され、TMZ感受性株A172では、LEVの併用効果とともにLEV単独投与でも高用量投与群では増殖抑制効果がみられ、さらに、A172とT98の両方でTMZとLEVの併用投与、単独投与群ともに用量依存的な細胞老化の誘導がみられたことを報告している。以上の結果から、膠芽腫細胞株においては、TMZとLEVの併用投与で、細胞増殖抑制や細胞老化誘導による抗腫瘍効果を増強することを示唆している。

本研究は予後不良の膠芽腫に対する抗腫瘍効果増強の可能性を明確に示唆した貴重な研究で、今後の臨床研究への発展も期待され、医学博士の学位に値する有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

1. A Case of Recurrent Hemorrhages due to a Chronic Expanding Encapsulated Intracranial Hematoma

Akiko Marutani, Kiyoshi Nagata, Jun Deguchi, Yuji Nikaido, Syuji Kazuki

Case Rep. Neurol. 7 : 173-180, 2015

2. 発症時に発見できなかった破裂遠位部中大脳動脈瘤の1例

至田洋一, 永田 清, 徳永英守, 出口 潤, 丸谷明子, 二階堂雄次

Neurosurg. Emerg. 20 : 225-229, 2015

3. 特異な形成過程を示した敗血症性海綿静脈洞血栓症に続発する脳膿瘍の1例

永田 清, 二階堂雄次, 徳永英守, 出口 潤, 丸谷明子, 至田洋一, 中瀬健太, 長見周平, 福住明夫

Neurosurg. Emerg. 20 : 230-235, 2015

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 3 月 7 日

学位審査委員長

総合病態放射線腫瘍学

教授 長谷川正俊

学位審査委員

救急病態制御医学

教授 奥地一夫

学位審査委員（指導教員）

脳神経機能制御医学

教授 中瀬裕之