

論文内容要旨

論文題目

高悪性度髄膜腫に対するゲムシタビンの抗腫瘍効果に関する研究

責任講座：内科学第二講座 臨床腫瘍学分野
氏名： 武田 弘幸

【内容要旨】(1,200字以内)

《背景》

高悪性度髄膜腫は易再発性であり予後不良な疾患である。外科治療および放射線治療の後に再発を繰り返す高悪性度髄膜腫に対して、他に確立された治療法はなく、臨床的に有用性が実証された薬剤はまだない。そこで本研究では、*in vitro*の実験系を用いて、高悪性度髄膜腫の細胞に抗腫瘍効果のある薬剤の探索を行い、さらにその抗腫瘍効果について検証した。

《方法》

高悪性度髄膜腫には、悪性髄膜腫に由来する細胞株 **HKBMM** および異型性髄膜腫検体より樹立した細胞 **M-16-N** を用いた。候補薬剤の増殖抑制効果は細胞増殖アッセイを用いて比較および検討を行った。また細胞周期解析およびウェスタンブロッティング、コロニー形成アッセイを用いて、増殖を阻害する機序の解析を行った。さらに皮下移植モデルマウスを用いて、薬剤の全身投与による抗腫瘍効果を検討した。

《結果》

代謝拮抗剤であるゲムシタビンは高悪性度髄膜腫に対して高い増殖抑制効果を示した。この高悪性度髄膜腫におけるゲムシタビンの感受性の程度は、他のゲムシタビン感受性の癌細胞株と比較して同等か、あるいはそれよりも優れていた。ゲムシタビンはS期停止およびアポトーシスを誘導することによって、高悪性度髄膜腫の細胞の増殖を阻害した。皮下移植モデルでは、ゲムシタビンの全身投与は、腫瘍の発生だけでなく、腫瘍の増大をも阻害し、長期的に腫瘍の増大を制御することが可能であった。分子生物学的解析では、*in vivo*においてもゲムシタビンは、細胞周期の停止およびアポトーシスの機構を介して抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

《結論》

in vitro および *in vivo* において、ゲムシタビンは高悪性度髄膜腫の増殖を強力に制御することが示された。ゲムシタビンは、将来、難治性かつ易再発性の高悪性度髄膜腫の治療において有望な治療選択肢になることが期待される。

平成 30 年 8 月 7 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 武田 弘幸

論文題目： 高悪性度髄膜腫に対するゲムシタビンの抗腫瘍効果に関する研究

審査委員：主審査委員

園田 順彦



副審査委員

北中 千史



副審査委員

石沢 賢一



審査終了日：平成 30 年 8 月 7 日

【 論文審査結果要旨 】

髄膜腫は原発性脳腫瘍の中で最も頻度が高く、臨床的には 90%以上が WHO Grade I の良性な腫瘍である。しかしながら Grade II, III の高悪性度髄膜腫は手術による切除がしばしば困難で、放射線治療の感受性も低いことから予後不良な疾患であり、より効果の高い治療法の開発が求められている。申請者は高悪性度髄膜腫における新規治療法として抗腫瘍薬に着目しその有効性に関する研究をおこなった。各薬剤を用いたスクリーニングの結果、ゲムシタビンが悪性髄膜腫に対する抗腫瘍効果が高い可能性があることを世界で初めて見出し、in vitro, in vivo においてその結果の検証を行い、通常の投与量、投与方法においてもゲムシタビンが悪性髄膜腫において優れた抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。学位論文に値する研究内容であるが以下の点を修正する必要がある。

1. 緒言の項で、この研究を行うに至った経緯、特に高悪性度髄膜腫が予後不良である原因、現在までどのような治療法が求められているかについて、より詳細に記載すること
2. 方法の項をより詳細に記載すること
(ア) 薬剤投与のスケジュール、量の設定をどのようにおこなったか
3. 考察の項で、本研究の問題点（現時点での限界）、今後の研究の方向性についても記載すること

以上

(1, 200字以内)