

論文内容の要旨

報告番号		氏名	丸谷 明子
Tumor-Inhibition Effect of Levetiracetam in Combination with Temozolomide in Glioblastoma Cells (和訳) 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			

論文内容の要旨

膠芽腫 Glioblastoma (GBM) は最も予後不良の脳腫瘍であり、未だ十分な治療成績は得られていない。一方、 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、術後 TMZ による化学療法が標準療法となっているが、MGMT の状態に応じて MGMT の不活化など TMZ の効果を増強する治療法の開発が必要とされる。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 の併用投与が抗腫瘍効果を増強するか否かは未だ報告されていない。

本研究の目的は、GBM 細胞株に対する TMZ と LEV の併用投与の有用性を評価することであり、有害事象の少ない LEV の併用投与により 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検索することにある。

検索した材料は MGMT を発現しない GBM 細胞株 A172 と、MGMT を発現する GBM 細胞株 T98 を用い、それぞれ 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ならびに細胞の代謝が低下・消失した細胞老化 (premature senescence) の状態で評価した。Premature senescence は細胞老化特異的 β ガラクトシダーゼ酵素活性を組織化学的に検索した。

結果として、TMZ 非感受性株の T98 では TMZ と LEV の併用投与群は単独投与群と比較して、容量依存性に細胞増殖がより抑制された。また、TMZ 感受性 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た。また、A172 と T98 ともに TMZ と LEV の併用投与、単独投与群ともに容量依存性の premature senescence の誘導がみられた。

以上の結果より膠芽腫細胞株においては、TMZ と LEV の併用投与を行うことで、細胞増殖抑制や premature senescence の誘導による抗腫瘍効果を増強することが示唆された。GBM 治療の際に投与する LEV は他の抗てんかん薬と比較しても有害事象の発現頻度や薬物相互作用が少なく、TMZ と併用投与を行うことで、重篤な副作用の発現頻度が高い TMZ の投与量を減量することが期待できる。