

博士論文要旨

膠芽腫の病態解明並びに新規治療法探索に関する研究

辻 翔平

膠芽腫は原発性脳腫瘍の中で最も悪性度の高い病態である。膠芽腫の治療としては、手術療法による腫瘍切除が先行して施行されるが、膠芽腫細胞は周辺の組織に浸潤し増殖するため、正常な組織との境界が分かりづらく、正常組織を傷つけてしまう危険が伴う。したがって、膠芽腫組織の全摘出は不可能に近く、手術による根治が困難であることから、多くの症例で手術後に、放射線療法及び化学療法が実施される。しかし、第一選択薬である DNA アルキル化剤テモゾロミドが効果を示しにくい症例も多く、新たな治療法の確立が望まれている。本研究では、多面的な視点から、膠芽腫に対する新規治療法の提案に繋がる仮説を考案し、その可能性について検討を行った。

1. 膠芽腫モデルに対するアスタキサンチン及びアドニキサンチンの作用

カロテノイドの中でも抗酸化作用が極めて強力なキサントフィルカロテノイドの一種であるアスタキサンチン及びその中間生成物であるアドニキサンチンに着目し、膠芽腫モデルに対する抗腫瘍作用並びにその作用機序を検討した。アスタキサンチン及びアドニキサンチンは、膠芽腫細胞株の細胞生存能及び細胞遊走能を低下させ、経口投与によりマウス膠芽腫モデルにおける腫瘍体積を減少させた。また、その作用機序の一部に膠芽腫細胞内の活性酸素種の減少を介したリン酸化 ERK1/2 とリン酸化 Akt の発現減少の関与が示唆された。以上より、アスタキサンチン及びアドニキサンチンは、膠芽腫に対する新規抗腫瘍薬となる可能性が示された。

2. 膠芽腫治療薬テモゾロミド耐性における NMDA 受容体の関与

テモゾロミド耐性機序における NMDA 受容体の関与を調べ、NMDA 受容体を標的とする治療がテモゾロミド耐性を示す症例に対して有効か否かについて検討した。テモゾロミド耐性膠芽腫細胞において、NMDA 処置による NMDA 受容体活性

化はテモゾロミドの細胞毒性作用を抑制し、NMDA 受容体 shRNA 及び NMDA 受容体阻害剤であるメマンチン処置による NMDA 受容体不活性化はテモゾロミドの細胞毒性作用を促進した。その作用機序の一部として、NMDA 受容体シグナルが NF- κ B による MGMT の発現調節を介してテモゾロミド細胞毒性作用を制御することを明らかにした。以上より、テモゾロミド及びメマンチンの併用療法が、MGMT 陽性テモゾロミド耐性の膠芽腫患者に対する新たな治療アプローチとなることが期待される。

3. 膠芽腫病態におけるヒアルロン酸分解関連因子 HYBID の関与

膠芽腫の腫瘍微小環境におけるヒアルロン酸分解因子 HYBID の関与を検討した。HYBID のノックダウンにより、膠芽腫細胞の細胞生存率及び細胞遊走能が抑制され、細胞死が増加することを明らかにした。マウス膠芽腫モデルにおいて、野生型マウスと比較して HYBID 欠損マウスにおける腫瘍進展が抑制された。その原因として、HYBID が腫瘍関連マクロファージの浸潤及び腫瘍進展促進因子の産生を介して腫瘍進展を制御する可能性を明らかにした。以上より、HYBID 阻害療法が、膠芽腫細胞及び腫瘍関連マクロファージを含む腫瘍微小環境の改善を介した新規膠芽腫治療になり得る可能性が示された。

本研究では、アスタキサンチン及びアドニキサンチンによる新規治療法の可能性、既存薬テモゾロミド耐性に対する NMDA 受容体の関与並びに新規標的因子としての HYBID の可能性を明らかにすることができた。これらの研究成果は、既存療法の改善に向けた新たな膠芽腫治療の創出に寄与するものである。

【略語】

ERK: Extracellular signal regulated kinase

NMDA: *N*-methyl-*D*-aspartic acid

NF- κ B : Nuclear factor-kappa B

MGMT: O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase

HYBID: Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	辻 翔平 (京都府)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 4 6 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	膠芽腫の病態解明並びに新規治療法探索に関する研究
論文審査委員	(主査) 檜井 栄一
	(副査) 原 宏和
	(副査) 井口 和弘

本論文は、多面的な視点から膠芽腫の新規治療法の開発に繋がる検討を実施し、その成績をまとめたものである。アスタキサンチン及びアドニキサンチンは経口投与によりマウス脳内に移行し、マウス膠芽腫モデルに対して抗腫瘍作用を示した。アスタキサンチン及びアドニキサンチン抗腫瘍作用の機序として、ERK1/2 及び Akt のリン酸化抑制の関与が示唆された。NMDA 受容体は DNA メチル基転移酵素である MGMT の発現制御を介してテモゾロミド耐性獲得に寄与し、NMDA 受容体阻害剤であるメマンチンはテモゾロミドの抗腫瘍効果を増強させた。また、NMDA 受容体を介した MGMT 発現制御に対して、NF- κ B の関与が示唆された。公共データベースを用いた検討の結果、ヒアルロン酸分解因子である HYBID は膠芽腫の予後不良因子であることが示唆された。また、HYBID は膠芽腫細胞及び腫瘍関連マクロファージにおいて膠芽腫の進展を促進することを明らかにした。以上、アスタキサンチン及びアドニキサンチンによる新規治療法の可能性、既存薬テモゾロミド耐性に対する NMDA 受容体の関与並びに新規標的因子としての HYBID の可能性を明らかにした。これらの結果は、既存療法の改善に向けた新たな膠芽腫治療の創出に寄与するものと考えられ、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。