

した患者群と比較して有意に低かった ($p=0.0387$). 全生存期間については有意差がみられなかった ($p=0.8737$).

〔考察〕

5FUは腫瘍細胞に取り込まれた後代謝を受け、核酸合成阻害を来すことより抗腫瘍効果を発揮する。OPNは細胞増殖を促進することが報告されているが、その発現を siRNA で抑制することにより細胞増殖および5FUの作用点の一つであるDNA合成が抑えられ、結果として5FUへの効果が減弱された可能性が考えられる。また、OPN発現抑制が薬剤代謝やその下流シグナルへ変化を与え、5FU耐性へと導かれた可能性もある。これらのメカニズムの解明にはさらなる検証が必要である。また、臨床検体における腫瘍内OPN発現量が低い大腸癌患者は、5FU系抗癌剤であるS-1の効果が有意に低いことがわかった。これは細胞株の結果と相同であり、効果予測因子の一つとなる可能性がある。OPN発現量は患者の予後とは相関がみられなかった。現在、大腸癌の化学療法は薬剤やレジメンを変更しながら順次行われるため、有意な差とはならなかったものと思われる。

〔結論〕

大腸癌細胞株において、OPN発現を抑制することにより5FU耐性がみられる。また、大腸癌患者における5FU系抗癌剤の効果は腫瘍内OPN発現量と相関する。

論文審査の要旨

オステオポンチン (OPN) は多くの腫瘍細胞で高発現しており、転移や増殖などに関わることが報告されている。今回、抗癌剤耐性とOPN発現との関係について検討した。大腸癌細胞株のOPN発現を siRNA で抑制し5FUに対する IC_{50} を求めた。また、5FU系抗癌剤であるS-1で化学療法を行った切除不能大腸癌患者29例について、腫瘍内OPN発現量とS-1に対する効果との相関について検討した。OPN発現抑制細胞の IC_{50} はコントロール細胞と比較して約5倍高かった。また、S-1不応患者群の腫瘍内OPN発現量は奏功群と比較して有意に低かった。臨床検体においても低発現症例の効果が低く、細胞株の結果と同様であった。OPNの発現抑制により細胞増殖および5FUの作用点の一つであるDNA合成が抑えられ、5FUへの効果が減弱された可能性や、薬剤代謝のシグナルへ変化を与え、5FU耐性へと導かれた可能性が考えられた。

— 57 —

氏名	ミヤギ ジュンコ 宮 城 純 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	甲第 562 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Valproic acid inhibits dopamine release in response to a fear-conditioned stimulus in the basolateral amygdala of methamphetamine-sensitized rats (統合失調症の情動認知障害に対するバルプロ酸の作用機序 メタンフェタミン過感受性ラットの恐怖条件刺激による扁桃体ドパミン放出による検討)
主論文公表誌	European Journal of Pharmacology 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 石郷岡 純 (副査) 教授 川上 順子, 内山真一郎

論文内容の要旨

〔背景〕

抗てんかん薬であるバルプロ酸 (VPA) は、躁うつ病の治療薬として確立している。また昨今では、統合失調症の不安や焦燥などの情動障害に対する有効性も報告されている。情動記憶処理は扁桃体が中枢組織であり、扁桃

桃体に投射するドーパミンが、情動記憶の獲得や固定の主要な調節因子である。ドーパミン神経に対するバルプロ酸の作用に関しては、前頭前皮質や海馬におけるドーパミン放出を増加させることが統合失調症の認知機能改善効果として報告されているものの、情動障害の観点から扁桃体のドーパミン動態に対するバルプロ酸の直接的な作用は検証されていない。当教室では、メタンフェタミンに対して過感受性を獲得したラットに恐怖条件付け刺激 (fear conditioned stimulus, CS) を暴露すると扁桃体ドーパミンの応答性放出が過剰であることを明らかにし、これを統合失調症における情動障害の生化学的指標と考えている。さらに抗精神病薬は、このモデルにおいてドーパミンの基礎放出とCSに対する応答性放出の両方に作用することを見いだした。

今回、バルプロ酸の情動障害に対する作用機序を検証するために、この生化学的指標を用いて、扁桃体ドーパミンの基礎放出とCSに対する応答性放出を測定した。

〔対象および方法〕

8週齢の雄性SD系ラットを用いた。過感受性は、メタンフェタミン2mg/kgを10日間投与し形成した。恐怖条件付けは、条件刺激としてブザー音と非条件刺激として電気的フットショックを用いた。左側扁桃体外側核の細胞外ドーパミン量の計測は、小動物脳固定手術により左側扁桃体外側核に微小透析用プローブを設置し、覚醒自由運動下での微小透析で得られた試料を高速液体クロマトグラフィによって分析された。得られた数値を、VPA投与前の基線からの変化率としてVPA 10, 30, 100, 200mg/kg投与の効果とCS暴露の効果について解析した。すべての工程は東京女子医科大学の動物実験倫理委員会に許可を受け、これを遵守した。

〔結果〕

VPAは、未処理のラット扁桃体外側核のドーパミンの基礎放出を用量依存的に低下させた。

VPAは、メタンフェタミン過感受性ラット扁桃体外側核のCSに対する応答性放出を抑制した。

〔考察〕

VPAの情動安定作用機序の一部として、扁桃体ドーパミンのストレスに対する応答性放出を抑制することが示唆される。その作用機序として、VPAが扁桃体に投射するドーパミン神経の非ストレス下での活動を低下させ、その後の応答性放出を抑制していることが推測される。

論文審査の要旨

本研究は、抗てんかん薬、気分安定薬であるバルプロ酸 (VA) が統合失調症の増強療法薬として有効であることに着目し、その作用機序の一端を解明することを目的とした。情動記憶機能の検討モデルとしては恐怖条件付反応、統合失調症モデルとしてはメタンフェタミン (MAP) 過感受性モデル、薬効の指標としては扁桃体における細胞外ドーパミン量を採用し、各手法を組み合わせ検討したところに、方法論上の妥当性、新規性がある。VAはMAP非投与動物、MAP連続投与動物のいずれにおいても条件刺激提示後のドーパミン放出を抑制し、この作用は抗精神病薬と共通していたことから増強療法薬として有効であることに科学的根拠を与えた。一方、VAはドーパミンの基礎放出量を抑制し、この点では抗精神病薬とは異なるという新知見ももたらした。

以上より、本研究では精神薬理学、精神科治療学の分野において多大な貢献を果たしており、宮城純子に学位を授与することは適切であると判断される。