

## 論文審査の結果の要旨

|  |                                   |     |         |
|--|-----------------------------------|-----|---------|
| 報告番号   | 乙 第 1243 号                        | 氏 名 | 小 澤 秀 介 |
| 論文審査担当者  | 主 査 鷺塚 伸介<br>副 査 中沢 洋三・中山 淳・松永 民秀 |     |         |
| (論文審査の結果の要旨)   |                                   |     |         |
| <p>てんかん治療の主体は抗てんかん薬 (AEDs) による薬物療法である。また、喫煙がてんかん発病およびてんかん発作のリスク因子である可能性が示されていることから、タバコの喫煙と AEDs 投与が脳機能に与える影響を明らかにすることは臨床上重要である。一方、薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) は脳内においても発現し、特に、タバコ煙中に含まれる多環芳香族炭化水素 (PAHs) によって発現誘導を受ける CYP1 分子種は脳機能維持に関与することが報告されている。そのため、脳における CYP1 分子種の薬物応答性を明らかにすることは薬物治療上重要である。そこで、小澤は、ヒトアストロサイトーマ由来 MOG-G-CCM 細胞を用いて、CYP の発現プロファイル、ならびに主要なタバコ煙成分を含む各種 PAHs および AEDs が CYP1 遺伝子の発現に与える影響をリアルタイム PCR 法、ウェスタンブロッティング法および細胞免疫染色法により解析した。</p> <p>その結果以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) MOG-G-CCM 細胞には、種々の CYP 分子種が発現していた。中でも CYP1B1 が最も高度に発現しており、次いで CYP1A1 が高かった。</li><li>2) CYP1 を誘導する代表的な PAH である 3-メチルコラントレン (3-MC)、タバコ煙中の主要な PAH であるベンズ[a]アントラセン (B[a]A) およびベンゾ[a]ピレン (B[a]P)、AED であるバルプロ酸 (VPA) は CYP1B1 および CYP1A1 の発現を誘導した。</li><li>3) 3-MC および VPA による CYP1B1 および CYP1A1 の発現誘導は芳香族炭化水素受容体 (AhR) アンタゴニストである GNF351 によって有意に抑制された。</li><li>4) VPA は 3-MC、B[a]A および B[a]P による CYP1B1 および CYP1A1 の誘導作用を増強した。カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタムおよびフェニトインは 3-MC の誘導作用に影響を与えなかった。</li><li>5) VPA はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を有するが、代表的な HDAC 阻害剤であるトリコスタチン A は 3-MC による CYP1A1 の誘導作用を増強したが、CYP1B1 の誘導作用には影響を与えなかった。</li></ol> <p>以上より、MOG-G-CCM 細胞は CYP1 遺伝子に対する PAH 応答性を有することが示された。さらに、VPA による CYP1 遺伝子の誘導および PAH 応答性の増強には AhR やヒストンアセチル化が関与している可能性が示された。したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p> |                                   |     |         |