

論文審査の結果の要旨

小細胞肺癌細胞 Lu-165 におけるフェニトインによる

異所性アルギニンバゾプレシン産生の抑制

Phenytoin Inhibits Ectopic Arginine Vasopressin Production

in the Small Cell Lung Cancer Cell Line Lu-165

論文提出者 太田 貴洋 (Ohta, Takahiro)

小細胞肺癌は、バゾプレシン産生能を有しており自律性にバゾプレシンを分泌し治療抵抗性の低ナトリウム血症をもたらして病態を悪化させる。低ナトリウム血症の治療は予後の改善に重要であり、新規に開発されたバゾプレシン V2 受容体拮抗薬の効果に期待が寄せられてきた。しかし、その使用は容易ではなく、専門的知識と経験を要する医師の存在下での使用が前提となっている。一方、生理的濃度を超える過剰なバゾプレシンの分泌を抑制する試みは、より病態に即したより積極的で好ましいアプローチと考えられる。フェニトインは動物実験において、視床下部下垂体後葉からのバゾプレシンの分泌を抑制すると 1970 年代に報告されていた。また、臨床症例においても、視床下部下垂体後葉由来のバゾプレシン分泌過剰症に、フェニトインが効果的であったとする報告が散見されている。しかし、小細胞肺癌由来のバゾプレシン分泌過剰症に対するフェニトインの有効性は不明のままであった。フェニトインは、電位依存性ナトリウムチャネル (VGSC) の抑制薬として、近年位置づけられている。神経細胞や筋細胞など

の興奮性細胞における VGSC の機能は重要であるが、癌細胞などの非興奮性細胞における VGSC の役割については最近特に注目されてきており、小細胞肺癌における VGSC の発現とフェニトインの作用についても非常に興味もたれる。

本研究は小細胞肺癌由来のバゾプレシン分泌過剰症に対するフェニトインの効果を明らかにするために、バゾプレシンの前駆体分解産物であるコペプチンに注目し、小細胞肺癌培養細胞 Lu-165 を用いてそのバゾプレシン mRNA とコペプチン分泌能の変化を解析したものであり、以下のような結果を得ている。

1. Lu-165 細胞はバゾプレシン mRNA を発現しコペプチンを分泌した。
2. フェニトインは、Lu-165 細胞において直接的にバゾプレシン遺伝子発現とコペプチン分泌の減少をもたらした。
3. Lu-165 細胞におけるバゾプレシン遺伝子発現は高ナトリウム環境に反応しないが、コペプチン分泌は高ナトリウム環境で亢進した。フェニトインは高ナトリウム環境下のバゾプレシン遺伝子発現を抑制しなかったが、コペプチン分泌を抑制した。
4. Lu-165 細胞では 5 つの VGSC サブユニット $\beta 1$ 、SCN3A、SCN5A、SCN8A、SCN9A の遺伝子発現が認められ、SCN3A の発現が最も高かった。
5. Lu-165 細胞における SCN3A mRNA の発現は高ナトリウム環境に反応しないが、フェニトインにより高ナトリウム環境下の SCN3A mRNA の発現が抑制された。

これらの結果は、Lu-165 細胞において VGSC がバゾプレシン mRNA の発現とコペプチンの分泌に重要な役割を果たしている可能性を示唆するものと考えられた。したがって、Lu-165 細胞における SCN3A を含む VGSC に関連するフェニトイン感受性分子は異所性バゾプレシン産生腫瘍の創薬タ

ターゲットとして重要であると推察された。

以上、本論文は小細胞肺癌培養細胞におけるバゾプレシン生合成に対するフェニトインの効果から、小細胞肺癌のバゾプレシン産生における VGSC の重要性を世界に先駆けて見出したものであり、非興奮性細胞における VGSC の機能解析に新たな道を示したものである。本研究はバゾプレシン分泌過剰症の創薬研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

平成 29 年 8 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

庄司 優 印

副査 明治薬科大学 教授

兔川 忠靖 印

副査 明治薬科大学 教授

紺谷 圈二 印