

氏名	藤井謙太郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4898 号
学位授与の日付	平成26年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	The integrin inhibitor cilengitide enhances the anti-glioma efficacy of vasculostatin-expressing oncolytic virus (Integrin阻害剤cilengitideはvasculostatin発現腫瘍溶解性ウイルスの抗グリオーマ効果を強化する)
--------	---

論文審査委員	教授 松井 秀樹 教授 那須 保友 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

悪性グリオーマに対する腫瘍溶解性ウイルス療法は、新規治療法の一つとして期待されている。Vasculostatin(Brain-specific angiogenesis inhibitor: BAI-1 の細胞外成分の fragment)を発現する腫瘍溶解性 HSV-1(RAMBO; Rapid Antiangiogenesis Mediated By Oncolytic virus)は、悪性グリオーマに対して強力な抗腫瘍効果を持つことが示されている。また integrin 阻害薬である cilengitide は、臨床前段階において悪性グリオーマに対しての有効性が報告されている。我々は、RAMBO と cilengitide との併用療法による悪性グリオーマに対する治療効果について検討した。Cilengitide と RAMBO の併用によって、cilengitide 又は RAMBO 単独での治療と比較して、血管内皮細胞の遊走能抑制効果や殺細胞効果など、in vitro においての抗腫瘍効果が増強された。In vivo においても、cilengitide 又は RAMBO 単独治療群に比べ cilengitide と RAMBO の併用群において生存期間が延長した。Vasculostatin 発現腫瘍溶解ウイルス RAMBO に integrin 拮抗薬 cilengitide を併用することにより悪性グリオーマに対する腫瘍溶解ウイルスの抗腫瘍効果が増強された。この治療法は今後の悪性グリオーマ治療に対する新規治療法として有望であると考えられた。

論文審査結果の要旨

悪性グリオーマは代表的な難治性腫瘍であり有効な治療法がないことが臨床的に大きな問題である。本研究は integrin 阻害薬である cilengitide が、vasculostatin を発現する腫瘍融解性 HSV-1(RAMBO; Rapid Angiogenesis Mediated By Oncolytic virus)の悪性グリオーマに対する抗腫瘍効果を増強することを示したものである。

Cilengitid ならびに RAMBO はそれぞれ単独でも有効性を示すが、併用すると相乗効果を発揮することを培養細胞系ならびに in vivo モデル動物を使った実験で示した。またその際の抗腫瘍効果の機構について血管内皮細胞の移動、caspase 系酵素の発現の観点から考察した。本研究は新しい治療法への展開が期待できる研究であり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。