

氏名	石田 穰 治
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 5036 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 30 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	Integrin Inhibitor Suppresses Bevacizumab-Induced Glioma Invasion (Bevacizumab誘導性グリオーマ浸潤に対してintegrin阻害剤が浸潤性変化を抑制する)
論文審査委員	教授 阿部康二 教授 松井秀樹 准教授 中村一文

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

悪性グリオーマは vascular endothelial growth factor (VEGF)の発現が高く血管新生が豊富な腫瘍である。しかし抗 VEGF 抗体である bevacizumab が血管新生を阻害する一方で、腫瘍細胞の浸潤を誘導するともいわれる。また integrin はグリオーマ細胞の走化能に重要な役割を担うといわれている。今回、bevacizumab 投与により誘発された腫瘍浸潤に対する integrin  $\alpha\beta 3$ 、 $\alpha\beta 5$  阻害剤(cilengitide)の併用効果について検討した。ヒトグリオーマ細胞 U87 $\Delta$ EGFR をヌードラット脳に移植すると境界明瞭な腫瘍塊を形成する。しかし bevacizumab で治療すると、血管新生が抑制される一方で腫瘍浸潤性変化が誘導された。これに対し bevacizumab と cilengitide を併用して治療したところ、bevacizumab 単独治療と比較して浸潤性変化が有意に減少した。ヌードマウス脳に移植した U87 $\Delta$ EGFR 腫瘍組織から RNA を抽出し、bevacizumab 単独治療群と cilengitide 併用治療群に分け、microarray を用いて遺伝子変化を比較したところ、integrin-mediated cell adhesion pathway に存在する浸潤関連因子が抑制されていた。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は vascular endothelial growth factor (VEGF)の発現が高く血管新生が豊富な脳腫瘍である悪性グリオーマの治療について検討したものである。抗 VEGF 抗体である bevacizumab は脳腫瘍組織の血管新生を阻害する一方、逆に腫瘍細胞の浸潤を誘導するので、グリオーマ細胞の浸潤性走化能を抑制する integrin  $\alpha\beta 3+\alpha\beta 5$  阻害剤(cilengitide)の併用効果についてラットを用いて基礎的実験を行った。その結果、まずヒトグリオーマ細胞 U87 $\Delta$ EGFR をヌードラット脳に移植すると、境界明瞭な腫瘍塊を形成することを示した。次いで bevacizumab 単独で治療すると、予想通り脳腫瘍血管新生が抑制される一方で腫瘍浸潤性変化が助長された。これに対して、bevacizumab と cilengitide を併用して治療したところ、bevacizumab 単独治療群と比較して浸潤性変化が有意に減少した。さらにヌードマウス脳に移植した U87 $\Delta$ EGFR 脳腫瘍組織から RNA を抽出して microarray を用いて遺伝子変化を比較したところ、integrin-mediated adhesion pathway に存在する caveolin 3 等の浸潤関連因子が抑制されていた。従って脳腫瘍治療における抗 VEGF 抗体と浸潤性走化能抑制因子の併用療法の有用性が示され、臨床医学に対する貢献が著しいものと認めた。

よって本研究者は博士(医学)の学位(早期修了)を得る資格があると認める。