

氏名	富田 祐介
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6035号
学位授与の日付	令和元年9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	Oncolytic Herpes Virus Armed with Vasculostatin in Combination with Bevacizumab Abrogates Glioma Invasion via the CCN1 and AKT Signaling Pathways (vasculostatinを組み込んだ腫瘍溶解ヘルペスウイルスとベバシズマブの併用療法はCCN1およびAKTシグナル経路を介してグリオーマ浸潤を阻害する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 加藤宣之 准教授 吉村禎造

学位論文内容の要旨

<目的>悪性グリオーマに対して、抗血管内皮増殖因子抗体であるベバシズマブは浸潤を誘導することが報告されている。本研究では腫瘍溶解ウイルスである RAMBO(Rapid Antiangiogenesis Mediated By Oncolytic virus)とベバシズマブの併用による相乗効果や浸潤性の変化を検討した。

<方法>In vitro では、グリオーマ細胞株を用いて細胞増殖アッセイ、遊走及び浸潤アッセイを行った。In vivo では、同所脳腫瘍異種移植モデルを用いて生存期間及び組織学的変化、インテグリン関連因子の発現変化について検討した。

<結果>ベバシズマブ単独治療で有意に遊走・浸潤が亢進したが、RAMBOを併用することで抑制された。ベバシズマブ単独群と比して RAMBO 併用群で有意な生存期間の延長が見られた。ベバシズマブ投与群では cistein-rich protein 61 (CCN1)発現及び Akt リン酸化が有意に上昇したが RAMBO 併用により抑制された。

<結語>RAMBO は CCN1 及び Akt リン酸化抑制によりベバシズマブ誘発性の遊走及び浸潤を抑制しベバシズマブの抗腫瘍効果を増強する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

グリオーマは難治性のがんであり、その治療に抗 VEGF 抗体 (ベバシズマブ) を使用する。しかし、ベバシズマブを使うとがん血管新生が抑制される一方で、がんが予期せず浸潤能を獲得してしまうという負の面が問題となっていた。この浸潤能を上昇させる大きな理由として、がん細胞のインテグリンシグナルの活性化が知られている (ベバシズマブをがん細胞に作用させるとインテグリンシグナルが活性化)。そこで当研究では、インテグリンの機能阻害に強力な効能を示す vasculostatin を腫瘍溶解ヘルペスウイルスに組み込み、この治療性ヘルペスウイルスによるベバシズマブ誘導性グリオーマ浸潤の抑制を試みた。一連の研究から、vasculostatin を組み込んだ腫瘍溶解ヘルペスウイルスは、ベバシズマブ誘導性グリオーマ浸潤を顕著に抑制することが判明した。このことから、ベバシズマブによるグリオーマ治療に開発ウイルス製剤が大きく貢献することが示された。

委員からは、ベバシズマブがどのようなメカニズムでがん細胞に直接働き、インテグリンを活性化するのか、vasculostatin によるインテグリンの機能阻害は膜タンパク質として全長で発現させるのが良いのか分泌体として発現させるのが良いのかなどの質問があった。前者の問題は、今後の検討により明らかにする必要があるとのこと、後者は、分泌体の RGD ドメインが機能を担っているとのことで、今後 RGD ドメインを分泌体として発現させる検討もしてみたいとの回答があった。

本研究は、今後の臨床応用に直結する内容であり、学術の進展にも重要な知見を多く含むことから価値ある業績と考えられた。

よって、我々は本研究者が博士 (医学) の学位を得る資格があるものと認める。