

氏名	渡邊 洋美
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 6438 号
学位授与の日付	2021年9月24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	VEGFR2 blockade augments the effects of TKIs by inhibiting angiogenesis and oncogenic signaling in NSCLCs (VEGFR2 阻害薬は血管新生阻害およびシグナル伝達阻害により非小細胞肺癌におけるチロシンキナーゼ阻害薬の効果を増強する)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 阪口政清 准教授 大内田 守

#### 学位論文内容の要旨

【背景】ドライバー遺伝子変異を持つ肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の効果は一過性である。VEGFR2 阻害薬を併用することで TKI の効果を増強できるかについて検討した。

【方法】肺癌細胞株として ALK 融合遺伝子肺癌 (ABC-11、H3122)、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌 (PC-9、H3255)、ROS1 融合遺伝子変異陽性肺癌 (HCC78、ABC-20) を用いて TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用療法の有効性を検討する。

【結果】Xenograft model で、TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用は強い抗腫瘍効果を認めた。免疫染色では抗 VEGFR2 抗体を併用することで腫瘍内血管の減少を認めた。in vivo だけでなく in vitro でも TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用効果を認めており、VEGFR2 阻害が血管新生阻害だけでなく癌細胞に対して直接的阻害効果をもつことが示唆された。

【結論】TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用は、ドライバー遺伝子変異陽性肺癌の有効な治療選択肢である。

#### 論文審査結果の要旨

分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) はドライバー遺伝子異常を有する肺癌には著効するが、一方で、薬剤耐性の問題が克服すべき課題であり、分子標的薬による治療効果のさらなる増強が求められている。本研究では抗 VEGFR2 抗体に TKI に併用する効果について検討した。

本研究では ALK 融合遺伝子肺癌、EGFR 遺伝子変異肺癌、ROS1 融合遺伝子肺癌の細胞株を用いて TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用療法の有効性を in vivo ならびに in vitro で検討した。結果として、in vitro モデルとしてのマウスモデルでは TKI と抗 VEGFR2 抗体併用療法は強い抗腫瘍効果を認めた。その機序として VEGFR2 阻害による血管新生能の抑制・腫瘍組織内血管の減少が認められた。in vitro でも TKI と抗 VEGFR2 抗体の併用効果を認めており、VEGFR2 阻害が血管新生阻害だけでなく癌細胞に対して直接的阻害効果をもつことが示唆された。

本研究は ALK、EGFR、ROS1 というドライバー遺伝子異常を有する肺癌に対し、TKI と抗 VEGFR2 抗体併用療法の有用性に関し、その理論的根拠について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。