氏　　名	服部　靖彦
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　6745　号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 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	Combination of Ad-SGE-REIC and bevacizumab modulates glioma progression by suppressing tumor invasion and angiogenesis （Ad-SGE-REIC とベバシズマブを併用することにより、グリオーマの浸潤、血管新生が抑制され、抗腫瘍効果をもたらす）
論文審査委員	教授 阪口政清　　教授 藤原俊義　　教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

グリオーマは原発性悪性脳腫瘍の中で最も多くみられる腫瘍であり、現行の集学的治療に対する抵抗性が問題となっている。我々はグリオーマに対する、Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3)発現アデノウイルス（Ad-SGE-REIC）と抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの併用療法による抗腫瘍効果を、グリオーマ細胞株（U87ΔEGFR など）を用いて in vitro、in vivo において検討した。また、併用療法における腫瘍微小環境の変化をマイクロアレイを用いて解析した。In vitro、in vivo それぞれにおいて 4 群（無治療群、ベバシズマブ治療群、Ad-SGE-REIC 治療群、併用治療群）に分けて評価した。Cytotoxicity を調べたところ、Ad-SGE-REIC 投与群と併用群で腫瘍細胞に対して高い治療効果を示した。Double chamber assay では、ベバシズマブによる浸潤誘導、Ad-SGE-REIC による抗遊走効果が示された。併用群では、ベバシズマブ誘導性浸潤を抑えることができた。In vivo では、併用群において有意な生存期間の延長が認められた。マイクロアレイのデータでは、Ad-SGE-REIC 投与群と比較し、併用群における upregulate された遺伝子について、「TNF-α　NF-κB シグナル伝達経路」及び「Delta-Notch シグナル伝達経路」など、12 経路が有意に活性化されていた。Ad-SGE-REIC とベバシズマブを併用することにより、グリオーマに対し高い抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

グリオーマは脳腫瘍の中で最も多くみられる腫瘍であり、現行の集学的治療に対する抵抗性が問題となっている。当重要課題を克服するため、本研究ではグリオーマに対する遺伝子治療の可能性を検討することとした。遺伝子治療製剤としては、岡山大学で開発された強力な抗がん効能を有する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3)発現アデノウイルス（Ad-SGE-REIC）を使用した。さらに、Ad-SGE-REIC に抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの併用療法による抗腫瘍効果も検討することとした。これまでの検討からベバシズマブのグリオーマへの有効性を見出していたからによる。また、REIC の副作用的血管新生誘導を封じる狙いもある。

In vitro と in vivo の両方の研究から、当併用療法はグリオーマ抑制に大きな効果を示したことから、将来のグリオーマ治療抵抗性克服への当療法の有用性が期待された。

委員からは、抗体の使用濃度、臨床応用にむけた使用プロトコール、実験ではマウス VEGF を阻害する抗体も使用して検討すべき、アデノウイルスと抗体の投与のタイミングについて、使用した細胞における効能の差について、など多くの質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。委員間の議論から、本研究成果は、現在進行中の抗がん REIC 製剤の新たな有用性を付加する重要な研究成果であるものと判断するに至った。

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。