




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・㉔	氏名	天野 芳宏
学位論文名	Inhibition of Small-cell Lung Cancer Angiogenesis by Irinotecan Metronomic Chemotherapy and Irinotecan Plus Everolimus	
学位論文審査委員	主査	矢野 貴久 
	副査	飯笹 久 
	副査	山根 正修 
論文審査の結果の要旨		
<p>小細胞肺癌（SCLC）は極めて予後不良であり、治療選択肢が限られている。血管新生は腫瘍の進展に重要な役割を果たすが、従来の抗VEGF療法はSCLCに対して十分な臨床効果を示していない。本研究は、VEGFを直接標的としないSCLCに対する新たな治療戦略として、トポイソメラーゼI阻害剤イリノテカンのメトロノミック化学療法（低用量頻回投与）ならびにmTOR阻害剤エベロリムスの併用効果を明らかにすることを目的とし、SCLC細胞株および同所性異種移植マウスモデルを用いて検討した。in vitroにおいて、両薬剤はVEGFA mRNA発現を有意に変化させないことが確認された。in vivo検討では、イリノテカンのメトロノミック投与を、週1回投与と同等の累積投与量で実施した際に、コントロール群と比較して有意な腫瘍縮小効果を示した。免疫組織学的解析では、メトロノミック投与群や併用群で腫瘍新生血管密度を低下させる傾向が観察された。イリノテカンとエベロリムスの併用療法は、血管新生阻害の明確な乗せ効果は示さなかったものの、単剤療法では認められなかった腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することが明らかとなった。これらの結果から、イリノテカンのメトロノミック投与は、顕著な抗腫瘍効果を発揮し、部分的に血管新生抑制を介した機序が関与する可能性が示唆された。加えて、エベロリムスの併用は、アポトーシス誘導という異なる機序によって抗腫瘍効果に寄与する可能性が考えられた。</p> <p>本研究は、治療選択肢の限られたSCLCにおいて、既存薬の投与スケジュール最適化および併用による治療効果の向上の可能性を示し、新たな二次治療戦略を展開する上でも、有用な知見と考えられた。</p>		
最終試験又は学力の確認の結果の要旨		
<p>申請者は、小細胞肺癌に対する新たな治療戦略として、イリノテカンのメトロノミック投与およびエベロリムス併用効果を検討し、メトロノミック投与による顕著な抗腫瘍効果と、併用によるアポトーシス誘導の可能性を明らかにした。既存薬の投与方法最適化による治療向上と新たな戦略を示す有用な知見である。発表や質疑応答も適切であり、学位授与に値すると判断した。（主査 矢野 貴久）</p> <p>申請者は、小細胞肺癌の同所移植マウスモデルを用いて、イリノテカンのメトロノミック化学療法、およびイリノテカンとエベロリムスの併用効果を検討した。メトロノミック化学療法は顕著な抗腫瘍効果を示し、併用投与ではアポトーシス誘導が確認された。本研究に関する基礎・臨床の多様な質問に的確に回答したことから、博士号授与に値する十分な能力を有すると判断した。（副査 飯笹 久）</p> <p>申請者は上記要旨の通り、マウス肺へヒト小細胞肺癌株を注入する難易度の高い同所性移植モデルを完成させ、イリノテカン、エベロリムスの治療効果を検出し、さらに免疫染色を用いて併用療法ではアポトーシスを誘導することを見出した。研究内容を適切に発表し、研究の背景を含め肺癌治療に関する幅広い知識を有しており博士号授与に値すると判断する。（副査 山根 正修）</p>		

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。