

氏名	大西学
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 4682 号
学位授与の日付	平成25年 3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 Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models
(新規浸潤性グリオーマモデルを用いたcilengitideの2種類の抗腫瘍機序の検討)

論文審査委員 教授 吉野 正 教授 筒井 公子 准教授 松浦 徹

学位論文内容の要旨

グリオーマの生物学的特徴は血管新生能及びグリオーマ細胞の浸潤能にあり、治療においては、血管新生の抑制に加えて腫瘍細胞の浸潤を抑制する必要がある。 $\alpha v \beta 3$ integrin は腫瘍血管内皮細胞及びグリオーマ細胞において発現が高く、 $\alpha v \beta 3$ integrin を標的とする分子標的薬 cilengitide は抗血管新生作用に加え、腫瘍細胞への直接的作用もあると考えられる。我々は、新規に樹立したヒト悪性グリオーマの2種類の浸潤様式を個別に模倣するふたつの動物グリオーマモデル(血管新生依存性浸潤型 J3T-1 と血管新生非依存性浸潤型 J3T-2)を用いて、cilengitide の抗腫瘍効果につき検討した。ラットグリオーマモデルにおける組織学的検討では、J3T-1 では有意に腫瘍血管径が縮小され、腫瘍容積が減少した。J3T-2 では、腫瘍容積には著変がないものの、腫瘍浸潤が抑制され、腫瘍境界がより明瞭になった。異なった浸潤性を持つ動物グリオーマモデルを用いることで cilengitide の抗血管新生作用及び抗浸潤作用を明らかにすることができた。

論文審査結果の要旨

本研究はグリオーマの治療に使用されている抗接着因子分子標的薬の作用機序について検討したものである。 $\alpha v \beta 3$ integrin は腫瘍血管内皮細胞及びグリオーマ細胞において発現が高い。これを標的とする薬剤 cilengitide は抗血管作用に加えて、抗腫瘍細胞効果もあると考えられる。新規に樹立した動物グリオーマモデル(血管新生依存性浸潤型 J3T-1 と同非依存性 J3T-2)を用いて cilengitide の抗腫瘍効果について検討した。ラットグリオーマモデルでの組織学的検討では J3T-1 で有意に腫瘍血管径が縮小し、腫瘍容積も減少した。一方、J3T-2 では腫瘍容積には著変がなかったが、腫瘍浸潤が抑制された。この結果、cilengitide の抗血管新生作用、抗浸潤作用が明らかとなった。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、グリオーマ治療薬 cilengitide に関する重要な知見を得たものと評価される。

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。