

氏名	清水 俊彦
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6025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	δ -Catenin Promotes Bevacizumab-Induced Glioma Invasion (デルタカテニン δ はベバシズマブ誘導性グリオーマ浸潤を促進する)
論文審査委員	教授 阿部康二 教授 豊岡伸一 准教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

悪性神経膠腫に対して用いられる抗 VEGF 抗体(ベバシズマブ)により、腫瘍細胞の浸潤が誘導されるという報告がある。ベバシズマブ投与により誘導される腫瘍浸潤について、遺伝子発現解析を行い同定された δ -catenin について検討した。qRT-PCR array を用い control 群とベバシズマブ治療群の遺伝子発現を比較し、特に高発現していた δ -catenin を同定した。In vitro, in vivo 共にベバシズマブ投与群にて δ -catenin が高発現していた。 δ -catenin のノックダウンにより、ベバシズマブ投与により上昇した遊走能が低下した。 δ -catenin の過剰発現により、腫瘍の浸潤能の増加が見られた。VEGF receptor 2 (VEGFR2) をノックダウンすると δ -catenin の発現は変わらず、腫瘍の浸潤能が低下した。 δ -catenin が、VEGFR2 を介する経路とは別に、ベバシズマブにより誘導される腫瘍浸潤に関わる可能性が示唆され、新規治療標的となる可能性を示した。

論文審査結果の要旨

本研究は、悪性神経膠腫に対して用いられる抗VEGF抗体(ベバシズマブ)投与によって、脳浮腫が軽減する一方で促進される腫瘍浸潤について基礎的に検討したものである。qRT-PCRを用いてcontrol群とベバシズマブ治療群の遺伝子発現を比較したところ、特に δ -cateninが高発現していることを見出した。この δ -cateninの高発現は、ネズミを用いたin vivoならびに培養細胞を用いたin vitroの実験系で共に確認された。一方、この δ -cateninのノックダウンにより、ベバシズマブ投与により上昇した遊走能が低下した。更に δ -cateninの過剰発現により、腫瘍の浸潤能の増加が観察された。VEGF receptor 2 (VEGFR2)をノックダウンすると δ -cateninの発現は変わらず、腫瘍の浸潤能が低下した。以上の結果から δ -catenin が、VEGFR2とは別の経路を介してベバシズマブにより誘導される腫瘍浸潤に関わる可能性が示唆され、新規治療標的となる可能性を示した。

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。