

甲 第 号

安田 里司 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	安田 里司
論文審査担当者	委員長		教授	吉川 正英
	副委員長		教授	喜多 英二
	委員		教授	小西 登
	委員		教授	藤本 清秀
	委員		教授	中島 祥介
				(指導教員)

主論文

Simultaneous blockade of PD-1 and VEGFR2 induces synergistic antitumour effect in vivo

PD-1 と VEGFR2 の同時阻害による相乗的抗腫瘍効果

Yasuda S, Sho M, Yamato I, Yoshiji H, Wakatsuki K, Nishiwada S, Yagita H, Nakajima Y

安田 里司、庄 雅之、山戸 一郎、吉治 仁志、若月幸平、
西和田 敏、八木田 秀雄、中島 祥介

Clinical and Experimental Immunology

第 172 卷, 第 3 号, 500–506 頁,

2013 年 6 月発行

論文審査の要旨

本論文は、BALB/c マウスに同系大腸癌株 CT26 を皮下接種により作成した in vivo 腫瘍モデルを用いて、抗 PD-1 抗体と抗 VEGFR2 抗体投与により、免疫賦活および血管新生阻害の相乗作用による抗腫瘍効果を検討したものである。抗腫瘍効果の評価指標として、腫瘍サイズ、腫瘍内新生血管数、腫瘍内浸潤 T 細胞数、腫瘍内炎症性サイトカインおよび Granzyme B 発現を用いている。併用投与群では各々の単独投与群に比べて、腫瘍増殖は抑制され、腫瘍血管は著しく減少し、さらに、腫瘍内浸潤リンパ球の増加と IFN- γ 、TNF- α および Granzyme B の発現亢進がみられることが示されている。なお、腫瘍血管の減少は抗 VEGFR2 単独投与群においても観察され、また、腫瘍浸潤リンパ球増加や IFN- γ 、TNF- α 、Granzyme B の発現亢進は抗 PD-1 単独投与群においても観察された。また、腫瘍血管の減少にもかかわらず、腫瘍へのリンパ球浸潤が減少しなかったことから、VEGFR2 阻害によって腫瘍血管の正常化が起こり、リンパ球の動員が促進されたと考えられた。

以上の実験結果より、PD-1 経路阻害による免疫賦活、血管新生阻害による腫瘍増殖の抑制および腫瘍血管の正常化という異なる機序により、相乗的抗腫瘍効果がもたらされたことが示された。本知見は、新たな治療戦略として今後早期の臨床応用が期待できる意義ある研究成果であると考えられる。

参 考 論 文

1. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer

Satoshi Yasuda, Chihiro Kawaguchi, Hideyuki Nishiofuku, Nagaaki Marugami, Yasunori Enomonoto, Takahiko Kasai, Masatoshi Hasegawa, Kimihiko Kichikawa, Yoshiyuki Nakajima

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 20: 197-205, 2013

2. PCA-1/ALKBH3 contributes to pancreatic cancer by supporting apoptotic resistance and angiogenesis

Ichiro Yamato, Masayuki Sho, Keiji Shimada, Kiyohiko Hotta, Yuko Ueda, Satoshi Yasuda, Naoko Shigi, Noboru Konishi, Kazutake Tsujikawa, Yoshiyuki Nakajima

Cancer Research 15;72: 4829-39, 2012

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 5 月 14 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査副委員長

感染免疫学

教授 喜多 英二

学位審査委員

病態機能病理学

教授 小西 登

学位審査委員

泌尿器機能制御医学

教授 藤本 清秀

学位審査委員(指導教員)

消化器機能制御・移植医学

教授 中島 祥介