

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山村和生

論 文 題 目

Combination Treatment of Human Pancreatic Cancer Xenograft Models with the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Erlotinib and Oncolytic Herpes Simplex Virus HF10

(ヒト膵癌異種移植モデルにおける上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬エルロチニブと腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスHF10との併用療法)

論文審査担当者

主 査

委 員

大 野 欽 司

名古屋大学教授



委 員

門 弘 建 治

名古屋大学教授



委 員

三 川 鋼 一

名古屋大学教授



指導教授

小 寺 泰 弘

名古屋大学教授



論文審査の結果の要旨

手術手技の向上や診断能の目覚ましい発展にもかかわらず、膵癌は依然予後不良な疾患である。近年、化学療法分野では分子標的治療薬の研究・開発が進み、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブが切除不能進行膵癌に対して保険適用となった。エルロチニブは EGFR のリン酸化を阻害することで癌細胞の増殖、浸潤、転移、血管新生などを抑制する。しかしランダム化比較第3相試験の結果、エルロチニブの進行膵癌における生存期間延長効果は極わずかであり、改善のためには新たな治療戦略の開発が望まれる。

われわれは以前より腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス HF10 の研究を行っており、過去には切除不能進行膵癌患者、転移性乳癌患者に対して腫瘍内局所投与を行い、高い安全性と抗腫瘍効果を確認している。しかし腫瘍内局所投与における問題点としてウイルスの拡散性が低いことが知られている。腫瘍増大に伴う腫瘍内間質圧 (IFP) の上昇がウイルス拡散の障壁となっており、腫瘍血管の新生による腫瘍内微小血管圧 (MVP) の上昇が IFP 上昇に関与していることが知られている。さらに、ヘルペスウイルス感染により血管内皮増殖因子 (VEGF) が発現され、腫瘍の血管新生が促進されることが知られている。

今回、エルロチニブの血管新生抑制作用に着目し、エルロチニブの腫瘍内 IFP 低下作用により HF10 の良好な腫瘍内分布が得られると考え、ヒト膵癌異種移植モデルにおける HF10 とエルロチニブとの併用効果の検討を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. MTT アッセイを用いた *In vitro* 試験において、エルロチニブに感受性を示したヒト膵癌細胞株 BxPC-3 に対しては、HF10 とエルロチニブの間には高い併用効果がみられた。エルロチニブによる EGFR シグナリング阻害は HF10 の細胞内エントリールに影響を与えておらず、併用効果は異なる機序によることが示唆された。
2. BxPC-3 の皮下腫瘍モデルにおける腫瘍体積を用いた *in vivo* 試験の結果、HF10 とエルロチニブの間には相乗的な併用効果がみられた。腫瘍の免疫染色の結果、エルロチニブと併用することで HF10 の腫瘍内分布が良好に維持されることが示され、さらに HF10 により促進された腫瘍の血管新生がエルロチニブと併用することで抑制されることが示され、腫瘍内 IFP 低下により良好な腫瘍内分布が得られたことが示唆された。

本研究は、難治性膵癌患者に対する新たな臨床試験デザインの構築と今後の治療戦略の確立に向けて、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	山村 和生
試験担当者		主査 長野 敬司 指導教授 小寺 泰弘		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. HF10の腫瘍細胞への感染効率に与えるエルロチニブの影響について
2. HF10感染が腫瘍の血管新生に与える影響について
3. HF10とエルロチニブとの間にみられた相乗効果の機序について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。