

別紙 1 - 1

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 吳 智 聞

論 文 題 目

Combination of Cetuximab and Oncolytic Virus Canerpaturev Synergistically Inhibits Human Colorectal Cancer Growth

(セツキシマブと腫瘍溶解性ウイルスカネパチューレブの併用療法は相乗作用的にヒト結腸直腸癌の増殖を阻害する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

高 橋 義 行 

名古屋大学教授

委員

近 藤 豊 

名古屋大学特命教授

指導教員

小 池 聖 彦 

論文審査の結果の要旨

本研究は、現在臨床で広く使用されている抗 EGFR モノクローナル抗体であるセツキシマブと C-REV との併用による抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo*(ヒト大腸がん異種移植モデル)で明らかにすることを目的とした。EGFR 発現量の異なるヒト大腸がん細胞株 (HT-29、WiDr、CW2) において、C-REV は EGFR の発現量に関係なく時間および容量依存的に細胞毒性効果を示した。HT-29 腫瘍異種移植モデルにおいて、セツキシマブと C-REV の併用療法は、腫瘍全体に C-REV の分布を促進し、血管新生を抑制することにより相乗的な抗腫瘍効果を誘導した。本研究により、セツキシマブと C-REV の併用療法は大腸がんの有望な治療戦略であることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腫瘍には PKR やインターフェロン経路などのウイルス防御機構に欠陥があるためである。そして、それらの経路は正常細胞では機能的である。そのため、ウイルスは腫瘍細胞で容易に複製できるが、正常細胞ではこれらのウイルス防御機構によりウイルス複製が抑制される。ウイルス複製後に多数の腫瘍細胞が溶解され、ウイルス抗原と腫瘍抗原を放出する。これらの抗原を貪食した樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞がリンパ球に移動し、T 細胞のプライミングが起こる。活性化された T 細胞は再び腫瘍に浸潤し、グランザイムとインターフェロンを放出して腫瘍細胞を殺し、ウイルスも根絶する。
2. 我々はセツキシマブの薬物動態学的検討は行わなかった。我々は他の研究や論文を参考にして時間設定を行った。薬物動態学的検討を欠いてタイムコースを決定するのは間違いかもしれない。以後、動物実験で薬物を使用する場合、この点にもっと注意を払う必要があると考える。
3. 3 種の細胞株すべてが K-RAS 野生型である。
4. C-REV は腫瘍内注射しなければならない。注入部位は限られており、腫瘍増殖を抑制するためにセツキシマブも組み合わせる必要がある。併用群では相乗効果が確認できる。

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	吴 智 闻
試験担当者	主査	木 村 宏	副査 ₁	高 橋 義 行
	副査 ₂	近 藤 豊	指導教員	小 池 聖 彦
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <p>1. なぜ腫瘍溶解性ウイルス (C-REV) は正常細胞ではなく癌細胞のみを攻撃するのか？</p> <p>2. セツキシマブがマウス内でどれくらい持続できるか確認したか？ マウスでセツキシマブの薬物動態学的研究を行ったか？あなたの実験は時間設定が重要である。治療に最適な時期を検討するために、セツキシマブの濃度がピークになる時期を知る必要がある。どのように時間設定を決めたか？</p> <p>3. あなたは3種の細胞株を使ったが、それらの K-RAS 遺伝子型は何か？</p> <p>4. 治療スケジュールとその結果によると、EGFR の発現は C-REV 治療後ほとんど確認できない。セツキシマブ治療は無用である可能性があり、C-REV のみで癌抑制には十分である。セツキシマブ治療の意味は何か？セツキシマブを使用して腫瘍の治療を続けた理由は何か？</p> <p>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。</p>				