

氏名	三木 俊一郎		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 8718 号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Concomitant administration of radiation with eribulin mesylate confers survival benefit for mice harboring intracerebral glioblastoma xenografts (膠芽腫マウス脳腫瘍モデルに対するエリブリンと放射線併用療法の有用性の検討)		
主査	筑波大学教授	医学博士	玉岡 晃
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	野口 恵美子
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	坂田 麻実子
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	土岐 浩介

論文の内容の要旨

三木俊一郎氏の博士学位論文は、膠芽腫マウス脳腫瘍モデルに対するエリブリンと放射線併用療法の有用性を検討したものであり、エリブリンが脳腫瘍の増殖を抑制することとエリブリンと放射線の併用療法の有用性について *in vitro*、*in vivo* で明確に示し、GBM に対する新たな治療方針を提唱したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的)

著者はまず、膠芽腫 Glioblastoma (GBM) の治療に関する先行研究を概観し、GBM が原発性脳腫瘍の中でも最も生命予後が悪い疾患であること、組織学的に壊死、核異型、分裂像、微小血管増生像を特徴とする退形成の著しい腫瘍であり、開頭腫瘍摘出術に続く多くの集学的治療が検討されてきたものの 60Gy の拡大局所放射線治療とアルキル化剤である temozolomide (TMZ) が生存の延長を認めた唯一の治療であること、開頭腫瘍摘出術+TMZ+術後放射線を併用しても生存中央値は 14 months、2-year survival rate は約 27% であり新規治療が求められていること、を明らかにしている。著者はまた、GBM の遺伝子変異に関する先行研究より、GBM の約 60~80% にテロメア逆転写酵素 Telomere reverse transcriptase (TERT) のプロモーター領域の変異が認められ、発現の亢進に関わるとともに、単一の遺伝子変異としては GBM の中で最も高頻度であること、TERT には細胞分裂の際に短くなるテロメアの維持に働き腫瘍細胞の不死化に大きな役割を果たすテロメラーゼ活性の他にも RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) 活性があること、RdRP 活性は腫瘍細胞の幹細胞性の維持、細胞周期に関わること、大規模スクリーニングから RdRP 活性の特異的阻害剤として既存の抗がん剤であるエリブリンが同定されたこと、をまとめている。エリブリンは非タキサン系の微小管阻害薬として進行乳がんや悪性軟部肉腫に適応を持つ抗がん剤であり、微小管阻害薬などの M 期に細胞周期を停止する薬剤は放射線をはじめとした DNA 障害性治療の効果を増加させることが知られている。これらの背景を踏まえて、本論文全体の目的は、エリブリンが脳腫瘍の増殖を抑制することを *in vitro*、*in vivo* で検討するとともに、エリブリンと放射線の併用療

法の有用性について検討することであると述べている。

(対象と方法)

著者は、GBM 細胞株として U87MG, U251MG, U118MG, LN229 と患者由来細胞株 SJ28 を使用し、*In vitro* では western blotting, flow cytometry, clonogenic assay、*in vivo* ではマウス皮下腫瘍モデル、マウス脳腫瘍モデルを作成し併用療法の有用性を検討した。

(結果)

著者は *in vitro* でエリブリンと放射線療法の併用が効率的な DNA 障害を誘導し、clonogenic assay ではエリブリンと放射線併用下では放射線単独と比較し有意にコロニー形成を抑制する事を示した。*in vivo* において併用療法は各単独療法と比較して有意にマウス脳腫瘍モデルの生存を延長することを明らかにしている ($p < 0.0001$)。また併用療法後のエリブリンの継続は腫瘍の増殖を更に抑制し、放射線照射にエリブリンを併用することで腫瘍内の異常血管が減少することを示している。

(考察)

著者は、clonogenic assay の結果からエリブリンの放射線増感作用が *in vitro* で示されたものと考え、エリブリンによる M 期細胞周期停止の作用が放射線の殺細胞効果を増加させる可能性を推定した。著者はまた、放射線単独では認められなかったアポトーシス経路の活動もエリブリンと併用下では増加することや *in vivo* における併用療法後のマウス脳腫瘍モデルの生存の延長もこの推論を支持するものと考えた。一方、腫瘍内異常血管による還流障害をもたらす低酸素領域は放射線抵抗性に関与することから、併用による効果のもう一つの機序として、著者は、エリブリンの vascular remodeling 効果が寄与している可能性を考えたと。著者はまた、併用による殺細胞効果の増加が、その後のエリブリン継続による再発抑制をエリブリン単独治療と比較してより効率的にした可能性があるものの、エリブリン継続による生存延長のメカニズムに関しては更なる検討が必要であると考えた。

(結論)

著者は、エリブリンと放射線の併用とエリブリンの維持投与が GBM に対して有用な治療方針である可能性があることを明らかにした。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は本論文において、エリブリンが GBM の増殖を抑制することとエリブリンと放射線の併用療法の有用性について *in vitro*、*in vivo* で明確に示し、GBM に対する新たな治療方針を提唱したものである。エリブリンの GBM に対する生物学的作用機序に関しては今後の更なる検討が必要であるが、本論文の GBM の治療における意義は大きく、博士論文として極めて優れた内容を有している。

平成 30 年 1 月 19 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。