

学位授与番号：乙 3231 号

氏 名：山本 洋平

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 12 月 12 日

学位論文名：

**“Paradoxical” findings of tumor vascularity and oxygenation in recurrent glioblastomas refractory to bevacizumab.**

（ベバシズマブに難治性の再発性膠芽腫における腫瘍血管新生および酸素化の逆説的所見）

学位論文審査委員長：教授 矢野真吾

学位論文審査委員：教授 馬目佳信 教授 岡本愛光

# 論文要旨

氏名	山本 洋平	指導教授名	村山 雄一
<p>主論文 “Paradoxical” findings of tumor vascularity and oxygenation in recurrent glioblastomas refractory to bevacizumab (ベバシズマブに難治性の再発性膠芽腫における腫瘍血管新生および酸素化の逆説的所見) Yohei Yamamoto, Ryota Tamura, Toshihide Tanaka, Kentaro Ohara, Yukina Tokuda, Keisuke Miyake, Jun Takei, Yasuharu Akasaki, Kazunari Yoshida, Yuichi Murayama, Hikaru Sasaki Oncotarget. 2017 ; 8(61): 103890-103899</p>			
<p>要旨</p>			
<p>【目的】 膠芽腫は予後不良であり集学的な治療を必要とする。その中で抗血管新生療法は血管構造の正常化を誘導し、微小血管密度を減少させ、腫瘍酸素化(低酸素状態)を改善する。しかし効果は永続せず、耐性が獲得されてしまう。自験例の腫瘍サンプルの解析から、ベバシズマブ(Bev)耐性の機序の解明やその克服に向けて研究を進めて行く事を目標とする。</p>			
<p>【方法】 Bev 治療前、奏効時、再発(耐性)時の3群の比較のため、Bev 治療前、再発後のペア手術検体6例と Bev ネオアジュバント治療後切除の手術検体9例を対象とし、免疫組織学的特徴を中心に解析した。特に微小血管密度、標的とする vascular endothelial growth factor (VEGF)やそのレセプター発現、低酸素マーカー(hypoxia-inducible factor 1 alpha, carbonic anhydrase 9)、グリオーマ幹細胞マーカー(Nestin)に注目した。</p>			
<p>【結果】 治療前と奏効時の比較において微小血管密度が減少し、低酸素マーカー・幹細胞マーカー共に減少した。しかし再発時では低酸素マーカーや幹細胞マーカーは上昇し、治療前より高いケースもあったのに対し微小血管密度は低いままであった。VEGF やそのレセプターの発現は再発例の大部分で増加した。</p>			
<p>【結論】 Bev 耐性時の膠芽腫において、低酸素状態が存在するのに対し微小血管密度の逆説的な減少を示した。この知見は腫瘍血管新生の再活性化が Bev に対する耐性獲得機序の初期には関与していない事を示唆している。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

山本洋平氏の学位申請論文は、主論文1編よりなり、主論文のタイトルは、「**”Paradoxical” findings of tumor vascularity and oxygenation in recurrent glioblastomas refractory to bevacizumab (ベバシズマブに難治性の再発性膠芽腫における腫瘍血管新生および酸素化の逆説的所見)**」と題するもので、2017年に *Oncotarget* 誌に発表された。この研究は脳神経外科学講座の村山雄一の指導によるものである。以下に論文審査委員会の結果を報告する。

本申請に対し平成30年11月20日、馬目佳信教授、岡本愛光教授ご臨席のもと公開審査会を開催した。

本研究は、難治性の膠芽腫に対してベバシズマブを投与し、腫瘍が制御されている時期とベバシズマブ抵抗性がある段階の摘出標本を解析することにより、耐性の機序の解明に繋げることを目的としたものである。公開審査会では山本氏の口頭発表後、質疑応答を行った。席上、1) 酸素化は HIF-1 $\alpha$  と CA9 の発現で評価しているが、酸素化を直接測定した場合と同等と考えてよいか、2) 酸素化の程度は腫瘍の増殖にどのような影響を与えているのか、3) **micro vascular density** を CD34 免疫組織化学で評価しているが、定量化はどのように行ったのか、4) ネスチン陽性細胞と低酸素化にはどのような関係があるのか、5) 膠芽腫に対するアバスチンの術前療法は標準療法に位置付けられているのか、6) アバスチンの投与回数はどのような根拠で決めたのか、7) 酸素化のマーカーは検体を摘出してから免疫組織染色するまでの時間に左右するので、8) この研究からアバスチンの耐性機序はどう考察するのか、など多数の質問と指摘があった。しかし、山本氏はそれぞれに対してご本人の見解に文献的考察を加えて回答し、活発な議論を行った。本研究は、難治性の膠芽腫に対してベバシズマブを投与し、奏功時と再発時に摘出した腫瘍細胞を免疫組織化学的に解析した最初の報告である。この研究では、ベバシズマブの投与により腫瘍酸素化の改善により **micro vascular density** が有意に減少し、またベバシズマブに抵抗性を示し、腫瘍低酸素症が回復しても **micro vascular density** は低い状態を維持していることを示したところに、従来報告と一線を画す新規性があった。この点を評価し、慎重審議の結果、学位論文として十分価値のあるものと認めた次第である。