

Addition of bevacizumab enhances antitumor activity of erlotinib against non-small cell lung cancer xenografts depending on VEGF expression

李, 和顔

<https://doi.org/10.15017/1500577>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	李 和顔
論文名	Addition of bevacizumab enhances antitumor activity of erlotinib against non-small cell lung cancer xenografts depending on VEGF expression
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 赤司 浩一 副 査 九州大学 教授 加藤 聖子 副 査 九州大学 教授 鈴木 聡

論文審査の結果の要旨

本論文では、非小細胞肺癌治療に臨床的に用いられているチロシンキナーゼ阻害薬エルロチニブと、血管新生阻害薬(抗 VEGF 薬)ベバシズマブの併用による効果増強について、ヒト非小細胞癌細胞株を用いた細胞培養実験とモデル動物による実験により評価を行った。

ベバシズマブあるいはエルロチニブ存在下の培養条件において、6種の細胞株(PC9, H11-18, H1975, H157, H460, A549)の増殖効率をMTS法で、また各細胞からのVEGF産生量をELISA法で測定した。さらに、エルロチニブ抵抗性の3種の細胞株(H157, H460, A549)をヌードマウス皮下に移植する異種移植系を樹立し、これら担癌マウスにエルロチニブとベバシズマブを単剤あるいは両剤とも投与し、造腫瘍効率を比較した。さらにマウス腫瘍組織中のエルロチニブ濃度をHPLC法により測定した。

上記の実験の結果、ベバシズマブは細胞培養系においていずれの非小細胞肺癌細胞の増殖も抑制しなかった。VEGF産生能は、H157細胞で最も高く、H460およびA549細胞では低値であった。異種移植によるin vivo実験において、VEGF産生の高いH157細胞移植マウス、およびH460細胞移植マウスにおいては、ベバシズマブ単独投与が高い抗腫瘍効果を示した。さらにH157細胞移植マウスにおいてのみ、エルロチニブとベバシズマブの両剤投与によって抗腫瘍効果はさらに増強し、マウス腫瘍組織中のエルロチニブ濃度は上昇していた。

以上の結果から抗VEGF薬は、特にVEGFを多く産生する腫瘍組織において、チロシンキナーゼ阻害薬の腫瘍組織への移行を高めることで抗腫瘍効果を増強する可能性が示された。

以上の成績は、この方面の研究において意義ある成果と考えられる。本論文についての試験は、目的・方法・研究結果・意義などの概要について説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文の内容と関連した事項について種々の質問を行い、ほぼ満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。