

氏名	天野 芳宏
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第345号
学位授与年月日	令和8年3月17日
審査委員	主査 教授 矢野 貴久 副査 教授 飯笹 久 副査 教授 山根 正修

論文審査の結果の要旨

小細胞肺癌 (SCLC) は極めて予後不良であり、治療選択肢が限られている。血管新生は腫瘍の進展に重要な役割を果たすが、従来の抗VEGF療法はSCLCに対して十分な臨床効果を示していない。本研究は、VEGFを直接標的としないSCLCに対する新たな治療戦略として、トポイソメラーゼI阻害剤イリノテカンのメトロノミック化学療法 (低用量頻回投与) ならびにmTOR阻害剤エベロリムスの併用効果を明らかにすることを目的とし、SCLC細胞株および同所性異種移植マウスモデルを用いて検討した。in vitroにおいて、両薬剤はVEGFA mRNA発現を有意に変化させないことが確認された。in vivo検討では、イリノテカンのメトロノミック投与を、週1回投与と同等の累積投与量で実施した際に、コントロール群と比較して有意な腫瘍縮小効果を示した。免疫組織学的解析では、メトロノミック投与群や併用群で腫瘍新生血管密度を低下させる傾向が観察された。イリノテカンとエベロリムスの併用療法は、血管新生阻害の明確な乗せ効果は示さなかったものの、単剤療法では認められなかった腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することが明らかとなった。これらの結果から、イリノテカンのメトロノミック投与は、顕著な抗腫瘍効果を発揮し、部分的に血管新生抑制を介した機序が関与する可能性が示唆された。加えて、エベロリムスの併用は、アポトーシス誘導という異なる機序によって抗腫瘍効果に寄与する可能性が考えられた。

本研究は、治療選択肢の限られたSCLCにおいて、既存薬の投与スケジュール最適化および併用による治療効果の向上の可能性を示し、新たな二次治療戦略を展開する上でも、有用な知見と考えられた。