

審査の結果の要旨

氏名 川田 淑子

本研究は、癌性腹膜炎を伴う進行卵巣癌に対する新規治療戦略として、腹水濾過濃縮再静注療法（concentrated ascites reinfusion therapy; CART）の安全性と有効性および *TP53* 野生型卵巣癌に対する MDM2（Murine Double Minute 2）阻害剤の抗腫瘍効果を検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. 2011年1月から2017年3月までに、東京大学医学部附属病院で CART を施行した 29 人の進行卵巣癌患者の臨床データを後方視的に検討した。1 回あたり平均 2,927 mL の腹水を回収・処理し、平均 85.0 g の蛋白を還元していた。CART 前後で、体重と腹囲は大幅に減少し、尿量と血清アルブミン値が大幅に改善された。有意な白血球数の増加と血小板数の減少が認められたが、臨床的に問題となる副作用は観察されなかった。
2. CART の主な副反応である体温上昇について、臨床病理学的要因を特定するための検討を行った。CART 前にステロイドの投与を行っていたが、平均 0.38°C の体温上昇が認められた。腹水細胞診における癌細胞集塊数が、CART 後の体温上昇と有意に関連していることを見出した。
3. *TP53* 野生型マウス卵巣癌細胞株 ID-8 における、新規 MDM2 阻害剤 DS-5272 の抗腫瘍効果および腹水産生抑制効果の検討を行った。DS-5272 は濃度依存的に細胞増殖を抑制し、*in vivo* では、生存期間の有意な延長と、強力な腹水産生抑制効果を示した。その機序としては、腹水および血清中の VEGF 濃度の有意な減少と、腹膜播種における CD31 陽性細胞数の減少を認めたことから、MDM2 阻害剤による p53 を介した VEGF 産生阻害が示唆された。
4. ヒト卵巣明細胞癌細胞株を用いて、新規 MDM2 阻害剤 DS-3032b の抗腫瘍効果の検討を行った。DS-3032b は *TP53* 野生細胞株においてのみ用量依存性に細胞増殖を抑制し、p53 依存性のアポトーシスを誘導することを示した。*in vivo* では、DS-3032b の経口投与により、*TP53* 野生型細胞株においてのみ皮下腫瘍の増大が有意に抑制された。
5. ヒト卵巣明細胞癌細胞株を用いて、DS-3032b と mTOR 阻害剤 everolimus との併用による抗腫瘍効果の検討を行った。細胞増殖アッセイでは、DS-3032 と everolimus の併用療法の combination index はいずれも 1 未満であり相乗効果があることが示唆

された。*in vivo*では、*TP53*野生型細胞株において、併用療法群は単剤群と比べて有意に腫瘍径を縮小させた。腫瘍切片を用いた TUNEL 染色において、対照群および各単剤群と比較し、併用療法群で有意に陽性細胞が増加しており、アポトーシスの誘導が確認された。また、CD31 免疫染色では有意な陽性細胞の減少を認め、血管新生抑制効果が示された。

以上、本論文は癌性腹膜炎を伴う進行卵巣癌に対する新規治療戦略として、CART の安全性と有用性を示し、主な副反応である体温上昇と腹水中の腫瘍細胞集塊数との関連を見出した。また、*TP53* 野生型卵巣癌に対して、MDM2 阻害剤、さらには併用薬剤として mTOR 阻害剤が有望な分子標的治療となり得ることを示しており、今後の卵巣癌治療に重要な貢献をなすものと期待される。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。