HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies about a therapeutic efficacy of EVA1-Antibody Drug Conjugate using glioblastoma-bearing mouse model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	侯, 佳慧
Description	配架番号：2896
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16404号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95396
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HOU_Jiahui_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　幹細胞生物学　　博士（医　学）　　氏 名　侯　佳慧

主査　　教授　谷口　浩二
審査担当者　副査　　教授　小林　弘一
副査　　教授　青山　英史

学 位 論 文 題 名

膠芽腫モデルマウスを用いたEVA1-抗体薬物複合体の治療効果に関する研究
(Studies about a therapeutic efficacy of EVA1-Antibody Drug Conjugate using glioblastoma-bearing mouse model)

膠芽腫は原発性脳腫瘍の 7.3%を占める非常に悪性度が高い腫瘍であり、新規治療法の開発が強く望まれている。本研究では、膠芽腫幹細胞（GIC）に発現している膜タンパク質EVA1 に対する高親和性抗体 B2E5 を作製し、GIC を脳に移植した脳腫瘍モデルマウスを用いて、細胞傷害性因子モノメチルアウリスタチン E（MMAE）を結合させた B2E5（B2E5 薬物複合体、以下 B2E5-ADC）が強力な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の小林弘一教授から、研究のテーマ選択に関して、EVA1 を GIC のターゲットとして選んだ理由について質問があった。申請者は、以前に行ったマウス及びヒト GIC モデルの研究により、EVA1 が GIC で特異的に発現し、正常な神経幹細胞/前駆細胞では発現が見られないこと、また、膵臓がんや乳がんなど多様な悪性腫瘍でも広く発現しており、EVA1 の発現量の増加が予後不良と密接に関連していることが明らかであり、現在、EVA1 に対する有効な治療手段がなく、それが膜貫通タンパク質であることから独特な研究及び治療開発の可能性を持っているため、この研究を始めたと回答した。EVA1 の GIC における標的遺伝子に関する質問に対して、EVA1 が転写因子ではないことを踏まえ、申請者は、チームメンバーが現在この研究に全力を注いでいるが、現段階ではその重要な下流標的遺伝子を明確にすることができていないと回答し、引き続きこの重要な問題に焦点を当て、研究を続けていくと述べた。ADC の作用機序に関して、申請者は、EVA1 と B2E5-ADC の複合体が GIC に侵入した後、リソソーム内で消化反応が起こり、微小管阻害剤 MMAE が放出され、MMAE が細胞周期の進行を妨害し、細胞周期を停止させ、最終的に細胞死を誘導すると詳細に説明した。

次に副査の青山英史教授から、研究の安全性と発展性に関して質問があった。B2E5-ADC

の正常脳組織に対する細胞毒性について、申請者は厳密な実験により、ヌードマウスの脳内に B2E5-ADC を一度注射した後、明らかな急性毒性反応が見られないことを観察し、この薬剤が正常脳組織において比較的安全であることを証明したが、更なる長期的な観察と研究が必要であると述べた。GBM の再発時の EVA1 の発現変化について、申請者は、現時点で関連データを取得していないと述べ、引き続きこの変化について研究を行い、EVA1 のがんの進行過程における作用機序を明らかにすると回答した。GBM の IDH1 変異に関して、申請者は、以前の多くの研究成果に基づき、IDH1 変異は主に二次性 GBM に存在し、一次 GBM では極めて稀であり、GBM の約 90%が一次性であり、IDH1 変異を持つ患者は通常予後が比較的良好であると回答した。EVA1 の他のがんにおける研究状況について、申請者は、現在は GIC を担持するマウスモデルに限られており、他の腫瘍モデルについてはまだ検討していないと回答した。

最後に主査の谷口浩二教授から、GIC の起源に関しての質問があった。申請者は、これまでのマウスモデルの研究成果から考えて、GIC は神経幹細胞、乏突起膠細胞前駆細胞及び星状膠細胞にいずれかに由来する可能性があると回答した。以前の研究との比較に関しては、今回の研究は抗 EVA1 抗体の作製と抗体ベースの新しい薬剤の研究開発に重点を置いており、GBM の革新的な治療戦略を提供することを目的としていると回答した。B2E5 が EVA1 の機能に及ぼす影響と中和抗体の使用を試みたかどうかに関して、B2E5 が直接 GIC の増殖と生存を抑制できないが、EVA1 の機能に一定の抑制作用を及ぼす可能性があることを認め、現在、チームが広範な研究を積極的に展開し、EVA1 の作用機序を深く分析し、中和抗体の研究開発と応用を目指すと回答した。B2E5 の *in vivo* と *in vitro* での ADCC と CDC 活性の違いに関して、申請者は、ヌードマウスの脳内で ADCC と CDC 活性がなかったことを観察したが、解析を行ってもその原因を明確にすることができなかったと回答した。他のがんにおいて B2E5-ADC を使用してみたかどうかに関して、申請者は、まだそのような研究を行っていないこと、今後適応がん腫を拡大し、異なるがん種におけるその治療可能性を検討する予定であると回答した。

本論文では、抗 EVA1-ADC の脳内注射が GBM マウスモデルで有効な腫瘍抑制効果を示し、マウスの生存期間を延長することを示しており、今後抗 EVA1-ADC が膠芽腫の新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。