

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博(医)甲第1218号	氏名	中村 洋一
論文審査担当者		主査教授	朝長万左男
		副査教授	近藤 宇史
		副査教授	永安 武
論文審査の結果の要旨			
<p>1. 研究目的の評価 非小細胞肺癌の分子標的薬として開発された Gefinitib (Iressa)が本来の Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) の tyrosine kinase (TK) に対する inhibitor 活性以外に、腫瘍細胞の薬剤耐性克服剤としての活性も有することを申請者らのグループは発見し、その機序の解明を試みたものであり、研究の目的は妥当である。</p>			
<p>2. 研究手法に関する評価 EGFR-TK 活性を持たない肺小細胞癌由来細胞株 PC-6 およびその耐性株で薬剤排出ポンプ分子のひとつである BCRP/ABCG2 を高発現する PC-6/SN2-5 株、ヒト乳癌細胞株 MCF-7 とその耐性株で BCRP/ABCG2 強発現株 MCF/MX、および MCF-7 に BCRP/ABCG2 を強発現させた MCF-7/clone8 を用い、各種抗がん剤の作用を Gefinitib 添加実験および Flowcytometry 法を用いた薬剤排出の観察は妥当なものである。</p>			
<p>3. 解析・考察の評価 BCRP/ABCG2 の基質である Topotecan 等の抗がん剤では、Gefinitib 存在下で感受性親株のレベルまで回復し、基質とならない Vincristine 等の抗がん剤では Gefinitib は影響を与えなかった。FACSscan にて薬剤排出の阻害が同様に観察された。細胞 Vesicles 内への抗がん剤移行を検討したが全く検出できず、Gefinitib は直接 BCRP/ABCG2 に作用しその活性を抑制すると考えられた。しかし Gefinitib と BCRP/ABCG2 の直接結合は観察されず、Gefinitib の薬剤耐性克服作用には別の機序を想定しなければならない。これらの解析と考察は十分科学的に妥当なものである。</p>			
<p>以上のように、本論文は、分子標的抗がん剤の本来の細胞増殖抑作用に加えて、併用される抗がん剤に対する耐性機序も同時に改善する可能性が示された実験であり、分子標的薬の応用範囲が広がる可能性を示唆したもので、臨床医学に大きく貢献するものとして、審査員は全員一致で博士(医学)の学位に値するものと判断した。</p>			