

氏 名	高 畠 大 典
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4158 号
学位授与の日付	平成18年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Tumor inhibitory effect of gefitinib (ZD1839, Iressa) and taxane combination therapy in EGFR-overexpressing breast cancer cell lines (MCF7/ADR, MDA-MB-231) (EGFR過剰発現乳癌細胞株(MCF7/ADR, MDA-MB-231)における gefitinib (ZD1839, Iressa), taxane併用による腫瘍増殖抑制効果の検討)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 保田 立二 助教授 木浦 勝行

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

乳癌細胞株のうち EGFR の発現が見られるものがいくつか存在するが、gefitinib はそのすべての種類に対して有効であるわけではない。一方、taxane は多くの種類の乳癌細胞株に対して有効であるが、MCF7/ADR のように taxane に耐性を持つものも存在する。今回、我々は乳癌細胞株 MDA-MB-231(EGFR positive)、MCF7/ADR(EGFR, HER2 positive)を用いて gefitinib、taxane 併用による増殖抑制効果の検討を行った。併用効果を評価するためにそれぞれの cell line について combination index を計算した。MCF7/ADR においては in vitro で gefitinib、taxane の併用は強い相乗効果を示したが MDA-MB-231 ではその効果は相加？拮抗的であった。同様に vivo においても MCF7/ADR の xenograft においては有意に腫瘍増殖抑制効果の増強が見られたが MDA-MB-231 では有意差は見られなかった。MCF7/ADR における相乗効果については western blot による解析で taxane の暴露によって EGFR-Akt 経路の活性化が起こっていることが判明したが、MDA-MB-231 ではこの現象は見られなかった。次に MCF7/ADR において gefitinib、taxane の至適投与順序を調べるためにフローサイトメトリを使用し細胞周期とアポトーシスを解析した。それによると taxane、gefitinib の順序では gefitinib、taxane と比較して G2 arrest、アポトーシス細胞の割合がともに多かった。これらの結果から gefitinib は MCF7/ADR の多剤耐性を解除し taxane の効果を増強させることと taxane による EGFR-Akt 経路の活性化が相乗効果に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、乳癌細胞株 MDA-MB-231(EGFR positive)、MCF7/ADR(EGFR, HER2 positive)の二つの乳癌細胞株を用いて gefitinib、taxane 併用による増殖抑制効果を検討したものである。その結果、MCF7/ADR において in vitro で gefitinib、taxane の併用は強い相乗効果を示したが、MDA-MB-231 ではその効果は相加ないし拮抗的であった。同様に vivo においても MCF7/ADR のヌードマウス移植系において有意に腫瘍増殖抑制効果が見られたが、MDA-MB-231 では有意差は見られなかった。MCF7/ADR では taxane の暴露によって EGFR-Akt 経路の活性化が認められたが、MDA-MB-231 ではこの現象は見られず、taxane による EGFR-Akt 経路の活性化が gefitinib 相乗効果に関与していることが示唆された。

本研究は、乳癌、肺癌の gefitinib を用いた分子標的治療に於いて新しい可能性を示したもので価値ある業績と考える。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。