

氏名	明 比 直 樹
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 3567号
学位授与の日付	平成13年3月25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	Adriamycin耐性ヒト膀胱癌培養細胞株の樹立と耐性機序に関する研究
論文審査委員	教授 難波 正義 教授 工藤 尚史 教授 原田 実根

学位論文内容の要旨

Adriamycin(ADM)耐性機序の解明を目的としてヒト膀胱癌培養細胞株T-24に18ヶ月間ADMを持続接触させ、濃度を漸増させることによりADM耐性膀胱癌培養細胞株T-24/ADMを樹立した。T-24/ADMは親株に対し34.9倍のADM耐性を示し、コロニー形成法による制癌剤感受性試験ではanthracycline系薬剤やvinca alkaloids系薬剤 (vindesine, vincristine)、VP-16、SN-38に交叉耐性を示したがmethotrexateにはcollateral sensitivityを示した。

フローサイトメトリーによる解析では耐性株にP-glycoproteinは過剰発現していなかったが、ADMの取り込みの低下と細胞外への排出亢進により細胞内薬剤の蓄積が約1/2に低下していた。共焦点レーザー顕微鏡による細胞内ADM分布の検討で耐性株においてADMの核内への分布は明らかに減少していた。また、耐性株で細胞質内のglutathione-S-transferase 量の増加、topoisomerase II 活性の低下、multidrug resistance-associated proteinの発現が認められ、これらが多剤耐性の機序に関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、adriamycin (ADM)耐性機序の解明を目的として、ADM耐性ヒト膀胱癌細胞株T-24/ADMを樹立し、ADM耐性機序を調べたものである。この耐性株は親株に対して約35倍のADM耐性を示し、また、その他の薬剤のvinca alkaloids (vindesine, vincristine), VP-16, SN-38に交叉耐性を示した。一方、methotrexateに対しては、感受性が亢進していた。

耐性機序として、耐性細胞には、ADMの細胞内への取り込み低下と細胞外への排出亢進、ADMの核内への分布の減少、Glutathione-S-transferase 量の増加、topoisomerase II活性の低下、multidrug resistance-associated proteinの発現増加が認められ、これらが多剤耐性の機序に関与している可能性を示した価値ある業績である。

よって、本研究は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。