

氏 名	岡 田 俊 明
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4457 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Selective cyclooxygenase-2 inhibitor prevents cisplatin-induced tumorigenesis in A/J mice (A/Jマウスにおける選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤を用いたシスプラチン誘発腫瘍の予防)
--------	---

論文審査委員	教授 千堂 年昭 教授 松岡 順治 准教授 大内田 守
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

シスプラチンは、肺癌治療に用いられるが同時に発癌物質でもある。シクロオキシゲナーゼ - 2 (COX-2) 阻害薬は、発癌物質によって誘発された腫瘍を予防することが示されている。我々は、シスプラチンによって誘発された肺腫瘍に関して COX-2 阻害薬 (セレコキシブ) の効果について研究した。4 週齢の A/J マウス 120 匹を、グループ 1 (コントロール群)、グループ 2 (低用量セレコキシブ: 150 mg/kg) 投与群、グループ 3 (高用量セレコキシブ: 1500 mg/kg) 投与群、グループ 4 (シスプラチン単独群)、グループ 5 (シスプラチン+低用量セレコキシブ投与群) およびグループ 6 (シスプラチン+高用量セレコキシブ投与群) に分けて検討した。グループ 4、5、6 のマウスは、7 から 16 週齢の間に週一回シスプラチン (1.62mg/kg) を腹腔内に投与した。全てのマウスを 30 週齢で解剖したところ、1 個以上の腫瘍が存在したマウスは、グループ 1 で 15.8%、グループ 2 で 25%、グループ 3 で 26.3%、グループ 4 で 60%、グループ 5 で 50% およびグループ 6 で 50% であった。マウス 1 匹あたりの腫瘍発生率は、グループ 1~6 でそれぞれ 0.2、0.3、0.3、1.3、1.0 および 0.6 であり、高用量のセレコキシブはシスプラチン誘発腫瘍を有意に抑制し (グループ 4 とグループ 6 で $p < 0.05$)、また腫瘍細胞の COX-2 発現を有意に低下させていた (グループ 4 とグループ 6 で $p < 0.01$)。

論文審査結果の要旨

本研究は、A/J マウスにおいて選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤を用い、シスプラチン誘発腫瘍の予防効果に関する研究成果である。

シスプラチンは、肺癌治療におけるキーとなる抗がん剤であるが同時に発がん性惹起物質であることが知られている。COX-2 阻害薬は、発がん物質によって誘発された腫瘍を予防することが判明している。本研究ではシスプラチンによって誘発された肺腫瘍に対して COX-2 阻害薬として臨床で繁用されているセレコキシブの効果について検討した結果、高用量のセレコキシブ投与によって、シスプラチン誘発腫瘍を有意に抑制し、また腫瘍細胞の COX-2 発現を有意に低下させることを証明している。一方で COX-2 阻害薬による心血管イベントの発生は認めておらず、長期間安全に投与できることを確認している。

シスプラチンを含む化学療法により、肺癌患者における生存率は改善されてきているが、小細胞癌を含む二次癌が増加しつつある。本研究の成果は二次発癌のリスクを軽減する治療戦略に繋がるものとして価値ある業績であると認める。

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。