

氏名	村上斗司
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 5015 号
学位授与の日付	平成26年 6月30日
学位授与の要件	医歯薬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	Effect of AZD1480 in an epidermal growth factor receptor-driven lung cancer model (活性型上皮成長因子受容体肺癌モデルにおけるAZD1480の効果)
--------	--

論文審査委員	教授 豊岡 伸一 教授 松川 昭博 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

STAT3は発癌前の炎症性微小環境の誘導および維持に必要であり、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異による発癌の重要なメディエーターとして報告されている。STAT3はJAKファミリーキナーゼを介して活性化されるが、EGFR遺伝子変異を有する肺癌モデルにおいてJAK1/2阻害剤であるAZD1480の効果を検討した。活性型EGFR遺伝子変異を有するEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(ゲフィチニブ)感受性の肺癌細胞株と耐性の細胞株、ゼノグラフトモデル、およびEGFR遺伝子改変マウスを用いた。AZD1480は*in vitro*で、ゲフィチニブ感受性および耐性細胞株に同等の効果を示した。ゼノグラフトモデルにおいてAZD1480(30 mg/kg/日および50 mg/kg/日)は、血管新生を抑制し腫瘍縮小効果を呈した。また、7週齢の遺伝子改変マウスにAZD1480(30 mg/kg/日)を投与したところ、1 mm以上の肺の腫瘍数(0.37 ± 0.18)は、対照群(2.25 ± 0.53)に比し有意に減少した($p < 0.001$)。さらに、マウスの生存期間中央値も、投与群(217日)が対照群(106日)に比し有意に延長した($p < 0.0001$)。AZD1480は、活性型EGFR遺伝子変異を有する肺癌に対して効果が期待できることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、上皮成長因子受容体(EGFR)変異肺癌に対してJAK1/2阻害剤であるAZD1480がstat3の活性化を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮すること、*in vitro*及び*in vivo*において示した研究である。肺癌治療に対する新しい可能性を示唆した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。