

氏名	高 献 書
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2907号
学位授与の日付	平成7年 9月30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	癌遺伝子を導入したNIH3T3細胞のADRIAMYCINに対する感受性に関する研究
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 折田 薫三

学位論文内容の要旨

癌遺伝子の発現により細胞の制癌剤に対する感受性が変化するか否かを検討するため、いくつかの癌遺伝子を導入したNIH3T3細胞を用いて Adriamycin(ADR)に対する感受性を比較した。対照(pSV2neo)に比してc-Ki-ras、c-Ki-ras(Val-12)、v-abl、v-srcでは ADR抵抗性、v-Ha-rasではやや抵抗性、N-ras、v-sis、v-mycでは高感受性であった。これらの感受性の相違は ADRの細胞内への取り込み量と密接な関係があり、取り込み量が多い細胞ほど感受性が高かった。p-glycoproteinの作用を阻害するCepharanthinの添加により ADRの細胞内への取り込み量は1.14~1.29倍に増加した。また、ras-ファミリー遺伝子を導入した細胞では細胞内 ADRの排泄能力は対照(pSV2neo)とほとんど変わらなかった。これらのことから、癌遺伝子の導入により細胞外への ADRの排泄能力は変わらないが、細胞内への流入量が増加し、細胞の ADRに対する感受性が変化すると考えられた。ADRの細胞内への取り込み量が多い細胞では細胞内 free-Ca²⁺ 量が多かった。42℃の加温によって細胞間での ADRの取り込み量の差が少なくなり、温熱は ADRの細胞膜透過機構に作用すると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は癌遺伝子の発現が細胞の制癌剤に対する感受性にどのような効果をもたらすかを検討したものである。

癌遺伝子を導入したNIH3T3細胞のAdriamycin感受性を比較した結果、対照と比べてK-ras、v-abl、v-srcでは抵抗性、N-ras、v-sis、v-mycでは高感受性を示した。これらの相違は薬剤の細胞内への取り込み量と相関したが排泄能力とは無関係であった。また取り込みは細胞内free-Ca²⁺量と密接な関連があった。最後に温熱によってこのような薬剤感受性の相違は消失したため、温熱が薬剤の膜透過機構に作用するという知見が得られた。

以上の知見は信号伝達系と膜の流動性、ハイパーサーミアとの関連を示唆する価値の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。