

氏名	平成 人
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 4103 号
学位授与の日付	平成18年3月24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	Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Blockade Agent, Shows Additional or Synergistic Effects on the Radiosensitivity of Esophageal Cancer Cells <i>in Vitro</i> (上皮性増殖因子受容体阻害剤であるゲフィチニブは、 <i>in vitro</i> の実験において食道癌細胞株の感受性に相加ないし相乗効果を示す)
論文審査委員	教授 金澤 右 教授 中山 睿一 助教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

食道癌ではしばしば上皮性増殖因子受容体 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)の過発現が認められ、EGFR 発現レベルと局所進行度、リンパ節転移、生命予後、化学放射線療法の治療効果との関連が報告されている。食道癌治療の新たな戦略として、EGFR 選択的阻害剤ゲフィチニブの単独療法、および放射線との併用効果に関する検討を行った。ゲフィチニブは *in vitro* において、8 種類の食道癌細胞株に対し用量依存性の増殖抑制効果を示し、その IC50 値は 5.7-36.9 μ M であった。放射線との併用では、検討を行った 7 種類の食道癌細胞株中 2 種で相乗効果を、5 種で相加効果を認めた。ウエスタンブロッティングによる検討では、ゲフィチニブは放射線照射後の EGFR 下流のシグナルである EGFR-extracellular signal regulated kinase (Erk)経路および EGFR-phosphoinositide-3 kinase (PI3K)-Akt 経路の活性化を抑制した。以上より、食道癌治療において EGFR 阻害剤は新たな治療薬となり得る可能性が示唆され、放射線との併用により治療効果を高める可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、上皮性増殖因子 (EGFR) 受容体阻害剤である Gefitinib が、*in vivo* の実験において食道癌細胞株の放射線感受性に相加ないし相乗効果を示すことを明らかにしたものである。研究では、EGFR 発現レベルと Gefitinib の関係、放射線による増殖抑制効果の関係があきらかにされ、Gefitinib と放射線の併用効果、Gefitinib の併用が放射線照射後の細胞内リン酸化シグナル伝達に与える影響が調べられるとともに、細胞周期及びアポトーシスの解析が行われ、Gefitinib が、単独ならびに放射線治療併用において、食道癌治療の新たな方法となりえることを明らかにした。

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。