

氏名	藤川達也
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 3223 号
学位授与の日付	平成18年6月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Cimetidine inhibits epidermal growth factor-induced cell signaling (Cimetidineは上皮成長因子依存性細胞シグナルを阻害する)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 小出典男 助教授 宮崎正博

学位論文内容の要旨

Histamine-2 受容体拮抗薬である cimetidine はメラノーマ、大腸癌に対して抗腫瘍効果を示し、担癌動物においても抗腫瘍効果が報告されているが、その分子生物学的メカニズムは未だ解明されていない。本研究では cimetidine の肝癌培養細胞における上皮細胞成長因子(EGF) 依存性の腫瘍増殖能および細胞移動能に対する抑制効果を示した。ヒト EGF 受容体発現マウス線維芽細胞を用いて cimetidine の生物学的効果の機序に関する検討を行った。Cimetidine は細胞内 cAMP 低下を引き起こし、その結果として、EGF 受容体の自己リン酸化を抑制し、更にその下流の mitogen activated protein kinase と phospholipase- γ のシグナル伝達を阻害していることを明らかにした。Cimetidine は肝発癌予防のためのケモプリベンションに用いることができる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

藤川達也氏は、大腸癌、メラノーマに対して抗腫瘍効果を有するとされる Histamine-2 受容体拮抗薬 cimetidine の作用に着目し、その肝癌細胞への効果について検討した。そして、cimetidine は、上皮細胞成長因子(EGF) 依存性の肝癌細胞株腫瘍増殖能および細胞移動能を抑制することを見いだした。この抑制効果は、cimetidine による細胞内 cAMP 低下、それに伴う EGF 受容体リン酸化抑制、mitogen activated protein kinase と phospholipase- γ のシグナル伝達阻害によることを示し、cimetidine による肝発癌予防のためのケモプリベンションの可能性を示唆した。

メカニズム解析にやや難点はあるものの、審査時の質問に対しては簡潔・的確に回答しており、今回の検討結果の問題点、今後の研究課題も認識している。

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。