

氏名	吉田親正
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 4206 号
学位授与の日付	平成19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	Induction of urokinase-type plasminogen activator, interleukin-8 and early growth response-1 by STI571 through activating mitogen activated protein kinase in human small cell lung cancer cells (ヒト小細胞肺癌細胞においてSTI571投与はurokinase-type plasminogen activator、interleukin-8 及びearly growth response-1を誘導する)
論文審査委員	教授 伊達洋至 教授 松川昭博 准教授 坂口孝作

学位論文内容の要旨

小細胞肺癌細胞の多くは c-Kit を発現しており、STI571 は小細胞肺癌細胞の増殖を抑制し、c-Kit のリガンドである stem cell factor によって引き起こされる c-Kit のリン酸化を阻害する。我々は、以前にドキソルビシン投与が、NCI-H69 小細胞肺癌細胞において urokinase-type plasminogen activator (uPA) や interleukin-8 (IL-8) の発現を誘導することを報告しており、本研究では、ドキソルビシンの癌抑制効果と uPA やケモカイン発現誘導作用に対する STI571 の影響を検討することとした。STI571 投与は、NCI-H69 細胞において、uPA 及び IL-8 に加え、early growth response-1 (Egr-1) の発現を誘導した。また、3 系統の MAPK の活性化を引き起こしたが、ERK1/2 阻害薬のみが STI571 によって誘導された IL-8 の発現を抑制した。以上の結果より、NCI-H69 細胞における、STI571 による uPA や IL-8 の誘導には、ERK1/2 及び Egr-1 が関与していると推定される。

論文審査結果の要旨

本研究は、小細胞肺癌株 NCI-H69 を用いて、STI571 の抗腫瘍効果作用機序解明を目的とした in vitro の実験である。

STI571 投与は、NCI-H69 細胞において、uPA および IL-8 に加え、Egr-1 の発現を誘導した。また、MAPK の活性化を引き起こしたが、ERK1/2 阻害剤にのみが STI571 によって誘導された IL-8 の発現を抑制した。以上の結果から、NCI-H69 細胞における、STI571 による uPA や IL-8 の誘導には、ERK1/2 および Egr-1 が関与していると推定された。

本研究を発展させることによって、小細胞肺癌に対する分子標的治療の開発の一助となる可能性があり、重要な研究として位置づけられる
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。