

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名 | 渡辺 信之 |
| 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 3731 号 |
| 学位授与の日付 | 平成20年9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 | Dual-Tyrosine Kinase Inhibitor for Focal Adhesion Kinase and Insulin-like Growth Factor-I Receptor Exhibits Anticancer Effect in Esophageal Adenocarcinoma <i>In vitro</i> and <i>In vivo</i> (Focal Adhesion KinaseとInsulin-like growth factor-I receptorに対するチロシンキナーゼ阻害剤の食道腺癌における抗腫瘍効果) |
|--------|---|

| | |
|--------|-----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 加藤 宣之 教授 清水 憲二 准教授 岡田 裕之 |
|--------|-----------------------------|

学位論文内容の要旨

Focal Adhesion Kinase (FAK)はインテグリンや成長因子関連シグナルを調節し、多くの癌腫で FAK の発現上昇が悪性度や予後不良に関連している。本研究では FAK 阻害剤を用いて Barrett 食道癌に対する抗腫瘍効果とそのメカニズムを検討することである。

FAK の免疫染色では Barrett 上皮の 17.9%に対し Barrett 食道癌では 94%で過剰発現を認め、Barrett 食道癌の進展において FAK が重要な役割を果たしていることが示唆された。FAK 阻害剤 (TAE226) により細胞増殖、遊走が強く抑制され、細胞のアクチン構造消失、接着の阻害が認められた。また、TAE226 により FAK, IGF-IR, AKT の活性化阻害、pBAD(Ser136)の活性化阻害が認められたことから、Caspase を介したアポトーシスであった。さらに *In vivo* においても TAE226 の経口投与により有意に腫瘍増殖が抑制された。これらのことから TAE226 は Barrett 食道癌に対する新たな治療戦略となりうることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、Focal Adhesion Kinase (FAK) 阻害剤である TAE226 を用いて Barrett 食道癌に対する抗腫瘍効果とそのメカニズムを検討し、以下のよう な点を明らかにした。(1) Barrett 食道癌において FAK の過剰発現が認められた。(2) TAE226 により細胞増殖と細胞遊走が抑制された。(3) TAE226 により FAK 活性化阻害を伴うアクチン構造の変化、接着の消失が認められた。(4) FAK 阻害により AKT-BAD-Caspase を経由したアポトーシスが誘導された。(5) TAE226 の経口投与により皮下腫瘍の増大が抑制された。

本研究は、TAE226 が Barrett 食道癌に対する新たな治療戦略となりうることを初めて示唆した点において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。