

氏名	久本晃子
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 3467 号
学位授与の日付	平成19年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Point mutation of <i>K-ras</i> gene in cisplatin-induced lung tumours in A/J mice (A/Jマウスにおけるシスプラチン誘発肺腫瘍における <i>K-ras</i> 遺伝子の点突然変異)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 伊達 洋至 准教授 富澤 一仁
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

シスプラチンは肺癌治療における主力薬剤であるが、動物実験では強い発癌性が知られている。肺非小細胞癌および肺小細胞癌における二次癌の発生頻度はそれぞれ年に1~2%および、2~10%と報告されている。肺腺癌においては *K-ras* の点突然変異がその発癌に関与していることが知られている。A/J マウスモデルにおけるタバコ特異的ニトロサミン(NNK: タバコ煙に含まれている発癌物質)誘発肺癌では codon 12 に特異的に点突然変異を起こすことが知られている。また別の発癌物質ウレタンは codon 61 に特異的に点突然変異を起こすことが知られている。今回我々は A/J マウスモデルを用いてシスプラチン誘発肺腫瘍における *K-ras* 遺伝子の関与について検討を行った。シスプラチン誘発肺腫瘍では *K-ras* 遺伝子の codon 12 の点突然変異を認めず、codon 13 で全体の4%、codon 61 で17.8%に点突然変異を認めた。シスプラチンでの二次性発癌の発生機序として codon 61 の突然変異が部分的に関与していると考えられたが、NNK やウレタンとは異なる機序であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は肺癌治療の主力薬剤であるシスプラチンが治療後の肺癌患者における二次癌の発症に関与する可能性を検討するために、動物実験によってシスプラチン誘発肺癌の *K-ras* 遺伝子変異を検索したものである。肺腺癌の主因となる *K-ras* 遺伝子の変異についてはタバコ特異的ニトロアミン(NNK)が第12コドン、ウレタンが第61コドンに夫々特異的な変異を起こすことが知られている。しかし、シスプラチンが動物実験では強い発癌性を示すことが既に知られているものの、その *K-ras* 遺伝子の変異に及ぼす効果は解析されていなかった。

本研究者らは、A/J マウスモデルを用いてシスプラチン誘発肺腫瘍における *K-ras* 遺伝子の変異を検索した。対照として用いた NNK 誘発肺腫瘍は用いたマウス14例中10例(71.4%)に見られ、全例 *K-ras* 第12コドンの変異を示した。一方、シスプラチン誘発肺腫瘍は用いたマウス28例中6例(21.4%)に見られ、*K-ras* 第13および61コドンの変異が夫々1例(4%)、5例(17.8%)であった。*K-ras* 第12コドンの変異は全く見られず、NNK 誘発腫瘍と明らかな差異を示した。これらの事実から、シスプラチンによる二次性発癌の発生機序として第61コドンの変異が部分的に関与していると考えられたが、NNK やウレタンとは異なる機序であることが示唆された。

以上のように、本研究はシスプラチンによる二次性肺腫瘍の発生機序として *K-ras* 第61コドンの変異が部分的に関与している可能性を示したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。