

氏名	田淵陽子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4309 号
学位授与の日付	平成21年6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	Resistance to paclitaxel therapy is related with Bcl-2 expression through an estrogen receptor mediated pathway in breast cancer (パクリタキセル治療の抵抗性はエストロゲンレセプターの経路を通してBcl-2の発現と関連している)
論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 谷本 光音 准教授 土井原 博義

#### 学位論文内容の要旨

タキサン系抗癌剤は、乳癌患者の予後を、特にエストロゲンレセプター(ER) 陰性群の予後を改善した。今回私たちは、乳癌細胞株を用い、タキサン系抗癌剤の感受性とER $\alpha$ 発現の関連について検討した。ER 陰性細胞株は ER 陽性細胞株よりパクリタキセル感受性が高かった。ER 陰性細胞株を脱メチル化したところ、ER発現を認めパクリタキセル抵抗性となった。アポトーシス制御因子を分析したところBcl-2がER陽性細胞の抵抗性に関連していると考えられた。Bcl-2発現はエストラジオール添加後ER陽性細胞株では増強し、また脱メチル化しER発現したKPL-4も、Bcl-2のmRNAの増強がみられた。親株ER陰性MDA-MB-231とER遺伝子を導入した細胞株S30、JM6でも、親株はパクリタキセル感受性があり、S30とJM6は抵抗性であった。これらの結果はERがBcl-2ファミリーの制御を通してパクリタキセルの感受性に影響をあたえていることを示唆しており、この経路の制御はER陽性乳癌のタキサン系抗癌剤の効果を増強させるのに重要かもしれないと考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、乳癌化学療法におけるタキサン系抗癌剤(パクリタキセル)の感受性とエストロゲンレセプター(ER)発現との関係について検討している。そして、1)パクリタキセル感受性はER(-)細胞で高いこと、2)ER(-)細胞を脱メチル化するとER発現を認めパクリタキセル抵抗性となること、3)ER(+)細胞のパクリタキセル抵抗性発現にはBcl-2が関与していること、4)ER(+)細胞ではエストラジオール添加によりBcl-2 mRNA増加し、ER(-)細胞を脱メチル化しER発現させても同様の変化が起こることなどの知見を報告している。

本研究により、パクリタキセル感受性にはERがBcl-2ファミリーの制御を介し影響していることを明らかにしており、乳癌治療における重要な知見を得たものとし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。